

Aus der Frauenklinik
Abteilung für experimentelle Endokrinologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Untersuchungen zum Metabolismus
von Pregnenolon in Erythrozyten
von Normalpersonen und Psoriatikern**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Peter Gonne Hamkens Kühl
aus Kirchspiel Garding

Mainz 1976

Aus der Frauenklinik
Abteilung für experimentelle Endokrinologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

UNTERSUCHUNGEN ZUM METABOLISMUS VON PREGNENOLON
IN ERYTHROZYTEN VON NORMALPERSONEN UND PSORIATIKERN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Peter Gonne Hamkens Kühl
aus Kirchspiel Garding

Mainz 1976



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. H. Langendorf
Referent : Prof. Dr. P.G. Knapstein
Korreferent : Prof. Dr. V. Friedberg

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	2
2.1.	Psoriasis vulgaris	2
2.2.	Biochemie der Psoriasis	4
2.3.	Dehydroepiandrosteron	6
2.4.	DHEA-Mangelsyndrom	8
2.5.	Substitutionsversuche	10
2.6.	Fragestellung	11
3.	Material und Methoden	12
3.1.	Material	12
3.2.	Herstellung der Erythrozytensuspension	14
3.3.	Inkubation	14
3.4.	Verarbeitung des Inkubats	15
3.5.	Verarbeitung der vereinigten Zentrifugations- überstände	15
3.6.	Verarbeitung des Erythrozytenkonzentrats	15
3.7.	Verarbeitung der Zellmembranen	15
3.8.	Membranfreies Hämolysat	16
3.9.	Chromatographie	16
3.10.	Identifikation des Metaboliten X	17
3.11.	Quantitative Bestimmung der Pregnenolonmeta- boliten	18
3.12.	Überwachung von Aktivitätsverlusten	18
3.13.	Statistische Auswertung	18
4.	Ergebnisse	19
4.1.	Ausbeute der Extraktion	19
4.2.	Penetration	19
4.3.	Metabolismus des Pregnenolon	26
5.	Diskussion	40
5.1.	Penetration	40
5.2.	Metabolismus	42
5.3.	Schlußfolgerung	45
6.	Zusammenfassung	46
7.	Literaturverzeichnis	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555607_0036

1. EINLEITUNG

Die Psoriasis vulgaris, eine der häufigsten Dermatosen, bietet der ätiologischen Forschung noch vielerlei Rätsel, wengleich ein genetischer Faktor mittlerweile außer Zweifel steht. Ausgedehnte biochemische Analysen haben eine Reihe von Stoffwechselabweichungen bei dieser Erkrankung nachgewiesen, die im Zusammenhang mit der verstärkten Proliferationstendenz psoriatischer Epidermis stehen und zum Teil eine Erklärung für kutane und extrakutane Symptome und Untersuchungsbefunde bei der Psoriasis liefern.

Ausgangspunkt der vorliegenden experimentellen Arbeit sind Abweichungen im Kohlenhydratstoffwechsel, insbesondere eine gesteigerte Aktivität des Pentosephosphatzyklus. Die Hemmung des Schlüsselenzyms dieses Stoffwechselweges, der Glucose-6-phosphat-dehydrogenase (G-6-PDH), durch verschiedene Steroide lenkte die Aufmerksamkeit auf Störungen im Steroidhaushalt. Im Vordergrund der Untersuchungen stand zunächst das Dehydroepiandrosteron (DHEA), das bei Psoriatikern vermindert gefunden wurde, wobei mehrere Faktoren zu diesem DHEA-Mangel beitragen: eine eingeschränkte Penetration des DHEA in den intrazellulären Raum und ein gesteigerter reduktiver Metabolismus des C_{19} -Steroids.

Aus dieser Zuordnung der Psoriasis zum DHEA-Mangelsyndrom ergibt sich als therapeutischer Ansatzpunkt der Versuch, das Defizit an endogenem DHEA durch exogene Zufuhr zu substituieren. In Therapieversuchen mit verschiedenen DHEA-Derivaten konnten bei Psoriatikern klinische Besserungen der Symptomatik erzielt werden, während biochemische Parameter nicht völlig zu normalisieren waren, weil das exogene DHEA denselben Basisstörungen unterliegt wie das endogene.

Als Ausweg bietet sich die Applikation anderer G-6-PDH-Inhibitoren aus der Klasse der Steroide an, von denen das Pregnenolon eine ähnlich starke Hemmwirksamkeit besitzt wie das DHEA. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob Unterschiede bei der Penetration von Pregnenolon in Erythrozyten und beim intraerythrozytären Metabolismus zwischen Normalpersonen und Psoriatikern bestehen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Psoriasis vulgaris

In den dermatologischen Lehr- und Handbüchern (27,65, 143,148,151,159) wird die Psoriasis vulgaris unter dem Oberbegriff der "Hautkrankheiten mit vorwiegend noch unklarer Ursache"(143), "Krankheiten noch unbekannter Herkunft"(27) oder "nicht-entzündlichen Dermatosen"(151) eingeordnet. Nach der Morphe ihrer Effloreszenzen zählt sie zu den "erythemato-squamösen Dermatosen", ohne daß mit dieser Bezeichnung eine ätiopathogenetische Klassifikation verbunden ist.

Ihre besondere sozialmedizinische Bedeutung erhält diese Erkrankung unter epidemiologischen Gesichtspunkten. Die Morbidität wird von verschiedenen Autoren je nach der untersuchten Population und der "Beachtung oder Nichtbeachtung geringer psoriatischer Merkmale (psoriatische Stigmata)" (148) zwischen 0,2 und 6% beziffert, wobei die meisten Angaben sich im Bereich von 1-2% bewegen. Damit entspricht sie in ihrer Prävalenz(32) etwa dem Diabetes mellitus (36, 56) und stellt nach den Ekzemformen die zweithäufigste Hauterkrankung dar (56,159). Eine auffällige Geschlechtswendigkeit besteht nicht (32), oder männliche Erkrankte überwiegen geringfügig (27).

Mit ihrer Beschreibung als reine Dermatoase ist das Wesen der Psoriasis aber nicht erschöpfend erfaßt. In den letzten Jahren finden sich zunehmend Hinweise auf "polytope Organbeteiligungen" (Zusammenfassungen: 36,48,49,50,144), nachdem die Psoriasis arthropathica schon früher als mesenchymale Maximalvariante bekannt geworden ist. So wurden im einzelnen als extrakutane Manifestationen Gelenk- und Knochenbefall, eine Myopathie, Milz-, Pankreas- und Leberaffektionen und eine psoriatische Enteropathie zum Teil mit differenzierten Untersuchungsmethoden in hohem Prozentsatz nachgewiesen, ohne daß diese Organmanifestationen immer klinisch in Erscheinung zu treten brauchten.

Bei der Häufigkeit und Bedeutung der Psoriasis nimmt es nicht wunder, daß, von verschiedenen Ansätzen ausgehend, intensiv nach möglichen Ursachen dieser Erkrankung gesucht wurde, nicht zuletzt im Interesse einer kausalen Therapie.

"Bestrebungen, die Psoriasis als Folge infektiöser Prozesse, Lipoid- oder Kohlenhydratstoffwechselstörungen, als periphere oder zentrale Funktionsstörungen des Nervensystems oder als endokrine Dysregulation zu erklären, waren nicht zu realisieren."(159) Ähnliche Beurteilungen finden sich bei anderen Autoren (65,143). Erschwert wird die Beurteilung ätiologischer Momente dadurch, daß viele exogene und endogene Provokationsfaktoren (52) im erweiterten Sinne eines KÖBNER-Phänomens (isomorpher Reizeffekt) psoriatische Manifestationen auszulösen vermögen, ohne eine eigentliche spezifische Ursache der Erkrankung darzustellen. Dabei wurde auch die unspezifische Mesenchymreaktion, als deren morphologisches Substrat sogenannte "Basalmembranseen" im Psoriasisherd nachgewiesen wurden, als Bindeglied angenommen. (47) Einer Ursachenaufklärung war man damit aber nicht nähergekommen.

Allgemein anerkannt ist bisher nur eine genetische Basis der Psoriasis, ohne daß über den genauen Erbgang bereits Einigkeit besteht. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer "erblichen Dispositionskrankheit" (36,44,48,56), bei der die "stoffwechselmäßige Bereitschaft der Haut zur psoriatischen Reaktion" (65) genetisch fixiert ist und endogene oder exogene Faktoren jeweils zur Realisation dieser latenten Psoriasis führen können. Die Erbgangsanalyse lieferte bisher teilweise widersprüchliche Ergebnisse: autosomal dominant mit einer Penetranz von 60% (65), unregelmäßig dominant vererbtes Leiden (27,144,159), autosomal dominanter Erbgang mit sehr wechselnder Penetranz und Expressivität (134,151), multifaktorielle Vererbung (148) bzw. additive Polygenie (56) mit Schwellenwerteffekt (134,144). Die Schwierigkeiten und divergenten Angaben beruhen sicher zum Teil darauf, daß für eine befriedigende Erbgangsanalyse auch die latenten Psoriatischer erfaßt werden müßten (51). Aus der Annahme eines dominanten Erbmodus folgt nach den Gesetzen der Molekulargenetik, daß der Psoriasis kein Enzymdefekt, sondern die Bildung eines abnormen Genprodukts (Struktur-, Enzym-, Transport- oder Rezeptorprotein) zugrunde liegt (88,162).

2.2. Biochemie der Psoriasis

Bei der Suche nach der Ursache der Psoriasis sind eine Vielzahl von biochemischen Befunden zusammengetragen worden (Übersicht:32), von denen hier nur die wichtigsten Ergebnisse, besonders aus dem Bereich des Kohlenhydratstoffwechsels (43,54) referiert werden sollen.

Während in der klinisch unbeteiligten Haut des Psoriaticers von den meisten Untersuchern keine bio- und histochemischen Abweichungen gegenüber den Befunden bei gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden konnten (15,31,34,62,135), also kein Beitrag zur Diagnose der latenten Psoriasis erwartet werden kann (15,54), finden sich im Psoriasisherd und zum Teil in dessen Randzone Umsatzsteigerungen verschiedener Reaktionsketten des Kohlenhydratstoffwechsels. Dabei treten gegenüber Normalhaut (30,161) nur quantitative, aber keine qualitativen Veränderungen auf.

Im Bereich der Glykolyse (EMBDEN-MEYERHOF-Abbauweg) konnten mit Hilfe biochemischer (130,133) und histochemischer (15,33,34) Methoden Aktivitätssteigerungen nahezu sämtlicher Enzyme nachgewiesen werden (Schema:32). Die Bedeutung einer derart ermöglichten gesteigerten Glucoseutilisation wird in der Energielieferung für die im psoriatischen Herd ablaufenden Proliferationsprozesse gesehen (15,31,130).

Eine noch auffälligere Vermehrung von Enzymaktivitäten findet sich im Pentosephosphatzyklus (WARBURG-DICKENS-HO-RECKER-Zyklus, Hexosemonophosphat-Shunt der angelsächsischen Literatur, PPC) sowohl bei biochemischer (31,130,133,135) als auch bei histochemischer Untersuchung der Schrittmacherenzyme Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) und 6-Phospho-gluconat-Dehydrogenase (18), deren Hyperaktivität auch in den parakeratotischen Schuppen der Psoriasis effloreszenz nachgewiesen wurde (124,161). Die physiologische Bedeutung dieses Stoffwechselweges (18,64,129) liegt in der Bereitstellung von reduziertem Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADPH) für reduktive Biosynthesen (Fettsäure-, Steroid-, usw. -Synthese, Hydroxylierungsreaktionen) und von intermediärem Pentosephosphat für die Nucleinsäuresynthese. Der vermehrte Substratdurchfluß durch den PPC steht damit ebenfalls in Einklang mit der erhöhten mitotischen

Aktivität des Psoriasisherdes und kann als Erklärung für die Akkumulation von Pentosen in psoriatischen Läsionen herangezogen werden (62,133,161).

Hinzuzufügen wäre, daß von den zitierten Autoren die Frage nach der pathogenetischen Bedeutung der referierten Befunde (primäre Störung oder sekundäre unspezifische Stoffwechselaktivierung) unterschiedlich beurteilt wird (54,62, 133,158) und ihre Spezifität für die Psoriasis verneint wird (15,63).

Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang, daß bei Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus verschiedener externer und systemischer Antipsoriatika (Zusammenfassung: 145) Beziehungen zur G-6-PDH-Aktivität nachgewiesen wurden, wenn auch der Hemmeffekt der getesteten Substanzen bei weitem nicht so spezifisch und exklusiv ist wie bei dem noch zu erwähnenden Dehydroepiandrosteron (DHEA). So konnten in vitro neben Wirkungen auf andere Enzyme ein inhibitorischer Einfluß von Methotrexat (20,21), Dithranol (21,125,126,131, 132), 6-Hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-on (126,140,141) und Glucocorticoiden (21,127,138) auf die G-6-PDH demonstriert werden, der sich in histochemischen Studien an mit Glucocorticoiden (62) und Dithranol (14, 33, 66,67,82) behandelten psoriatischen Läsionen bestätigte.

Wenn man davon ausgeht, daß es sich bei der Psoriasis vulgaris um eine generalisierte Störung des Organismus handelt, so müßten sich auch an anderen Organen und Geweben analoge biochemische Veränderungen wie in der Epidermis feststellen lassen. Erste Hinweise ergaben sich aus dem Nachweis einer erhöhten G-6-PDH-Aktivität im Blutserum von Psoriasis vulgaris-Kranken (42,134,139,157) mit einer quantitativen Beziehung zur Ausdehnung der Hauterscheinungen. Weiter wurden Erhöhungen der 6-Phospho-gluconat-Dehydrogenase, Enolase und Lactat-Dehydrogenase (69,139) beschrieben, wobei jedoch die Autoren ihre Befunde als nicht psoriasis-spezifisch bezeichnen und eine Herkunft der Serumenzymaktivitäten aus der Epidermis (134), aus Erythrozyten (158) oder aus beteiligten Organen (139) annehmen.

Weiter hat man als Modelle für den Zellstoffwechsel die Erythrozyten von Psoriatikern einer eingehenden biochemischen

Analyse unterzogen, denn die roten Blutzellen stellen eine relativ homogene Zellpopulation dar und sind "easily obtainable and sufficiently representative from the metabolic standpoint" (74). Aus einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch der Erythrozyten in der WARBURG'schen Versuchsanordnung wurde auf einen erhöhten Substratdurchfluß durch den PPC geschlossen (60). Eine zu erwartende Aktivitätssteigerung der Schlüsselenzyme G-6-PDH und 6-Phospho-gluconat-Dehydrogenase konnte in manchen Untersuchungen (42,68,69,134) nicht nachgewiesen werden, während andere Autoren geringfügige, nicht signifikante (74), aber auch statistisch auffällige Aktivitätsanstiege (55,84) unter Berücksichtigung bestehender Geschlechtsdifferenzen (61) fanden. Weitere metabolische Abweichungen psoriatischer Erythrozyten bestehen in einer verminderten Aktivität der Phospho-hexose-Isomerase (42,69) und Lactat-Dehydrogenase (69), wobei für das letztere Enzym im Isoenzymogramm eine Verschiebung der Aktivität zu den anodischen Isoenzymen LDH₁ und LDH₂ festgestellt wurde, die als weiteres Indiz für einen betont aeroben Stoffwechseltyp der psoriatischen Erythrozyten aufgrund einer Steigerung des PPC gewertet wurde (75).

Beim Vergleich der Befunde an Epidermis und Erythrozyten finden sich gleiche Tendenzen (54), bei denen besonders die Hyperaktivität des PPC im Vordergrund steht, auch wenn sie sich in den Erythrozyten wegen der unter physiologischen Bedingungen unausgelasteten G-6-PDH-Kapazität (42) nicht in einer gesteigerten Enzymaktivität niederschlagen muß.

Von dieser zentralen biochemischen Störung ausgehend, haben sich in den letzten Jahren Vorstellungen zur Pathogenese der Psoriasis vulgaris entwickelt, in deren Vordergrund der Stoffwechsel des 3 β -Hydroxy-androst-5-en-17-on (Dehydroepiandrosteron, DHEA) steht (44,48,56,59).

2.3. Dehydroepiandrosteron

DHEA ist das quantitativ bedeutendste Steroid im menschlichen Plasma (25) und erreicht bei einer täglichen Produktion von 10-40mg Plasmaspiegel von etwa 150 μ g/100ml bei Frauen bzw. 250 μ g/100ml bei Männern (98,136). Dabei liegt es zu über 80% als an α -Lipoproteide (93,111) oder Albumin

(142) gebundenes, lipophiles Konjugat vor, das überwiegend als DHEA-Sulfatid, ein Ester des Steroids mit Diglycerid-schwefelsäure, (92,109,110) und in geringen Mengen als DHEA-Phosphatid (95) identifiziert werden konnte. Die Biosynthese des DHEA-Sulfatids aus freiem DHEA und DHEA-Sulfat konnte in vitro in Leber- und Nebennierengewebe nachgewiesen werden (94,105), desgleichen eine prompte, quantitativ bedeutende Sulfatidbildung in vivo nach intravenöser Injektion von markiertem DHEA und DHEA-Sulfat (106,112,142). Mit Hilfe von Perfusionsstudien wurde der Stoffwechsel des DHEA-Sulfatids in verschiedenen Organen und Geweben in vivo untersucht (39,40,99,108). Aufgrund dieser Daten, des Nachweises der lipophilen Konjugate in verschiedenen Geweben und Körperflüssigkeiten (96,97,119) sowie ihres direkten Metabolismus z.B. zu Östrogenen (112) ohne vorherige Dekonjugation nimmt OERTEL an, daß das DHEA-Sulfatid die eigentliche physiologische Wirkform dieses C_{19} -Steroids darstellt, zumal es wegen seiner Lipophilie wesentlich bessere Permeabilitätseigenschaften für biologische Membranen besitzt (98).

In weiteren Untersuchungen wurde auch ein Vorkommen des DHEA sowie seiner Hauptmetaboliten Androsteron (3 α -Hydroxy-5 α -androstan-17-on), Ätiocholanolon (3 α -Hydroxy-5 β -androstan-17-on), Androstendion (Androst-4-en-3,17-dion) und Testosteron in Hauteluaten (149) und im Schweiß (123) nachgewiesen, ebenso wie eine perkutane Resorption extern applizierten DHEAs und DHEA-Sulfats (113).

Unter den Wirkungen des DHEA spielt neben einer Mitosehemmung (45,46,122) der spezifische, nicht-kompetitive Hemmeffekt auf die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (E.C. 1,1.1.49) eine wichtige Rolle, der mit Enzympräparationen aus Säugetiergeweben verschiedenster Herkunft demonstriert werden konnte (13,70,71,76-78,81,91,150). Dieselbe Hemmkinetik mit einer gegenüber freiem DHEA sogar noch gesteigerten inhibitorischen Potenz zeigte das DHEA-Sulfatid in Versuchsreihen, die mit G-6-PDH-Präparationen aus verschiedenen menschlichen Geweben unter physiologischen Konzentrationen des Hemmstoffs durchgeführt wurden (7,83,85,86,101,116,117,120,121). Daraus erfährt erneut die Hypothese, daß das DHEA-Sulfatid die eigentliche Wirkform und den Aktivi-

tätsregulator der G-6-PDH unter physiologischen Bedingungen darstellt, eine Bestätigung.

Über diese in vitro-Versuche hinaus läßt sich auch in vivo unter physiologischen (35,118) und pathologischen (13,55, 72,103) Bedingungen eine Beziehung zwischen G-6-PDH-Aktivität in Erythrozyten und dem DHEA-Plasmaspiegel wahrscheinlich machen.

2.4. DHEA-Mangelsyndrom

Damit stellt sich die Frage, ob die Psoriasis vulgaris mit ihrem gesteigerten Substratdurchfluß durch den Pentosephosphatzzyklus und der erhöhten epidermalen G-6-PDH-Aktivität dem DHEA-Mangelsyndrom zuzuordnen sei, das von SONKA und Mitarbeitern als gemeinsames pathogenetisches Prinzip für eine Reihe von Stoffwechselerkrankungen postuliert wurde (146,147). Während frühere Arbeiten keine verringerte Ausscheidung des DHEA im Urin von Psoriatikern feststellen konnten (73), ergaben sich in den letzten Jahren doch Hinweise auf einen pathologisch veränderten Stoffwechsel des DHEA bei dieser Erkrankung (Zusammenfassung:89).

Zunächst gelang der Nachweis eines statistisch signifikant erniedrigten DHEA-Plasmaspiegels (55,103,118), der wider Erwarten auch durch eine vierwöchige Zufuhr von DHEA-Sulfat in Dosen entsprechend der endogenen Produktion nicht anzuheben war (118). Auch die Ausscheidung von C_{19} -Steroiden (DHEA, Androsteron, Ätiocholanolon) im 24-Stunden-Urin war vor der Zufuhr verringert und erreichte unter der Substitution nicht den von Normalpersonen bekannten Wert (84,90). Zur gesteigerten G-6-PDH-Aktivität in psoriatischen Läsionen paßt ebenfalls der reduzierte DHEA-Gehalt in Eluaten erkrankter Psoriatikerhaut (23).

Die Suche nach den Ursachen dieses offensichtlich durch einen veränderten Steroidstoffwechsel hervorgerufenen DHEA-Mangels erbrachte folgende Resultate:

1) Die endogene Produktion von DHEA ist (über einen negativen Rückkopplungsmechanismus aufgrund des erniedrigten Plasmaspiegels?) beim Psoriatiker gesteigert (107).

2) Die Umwandlung exogen zugeführten DHEA-Sulfats in seine mögliche Wirkform DHEA-Sulfatid erfolgt verzögert (107).

3) DHEA und DHEA-Sulfatid penetrieren in geringerem Aus-

maß als bei Normalpersonen durch die Erythrozytenmembranen von Psoriatikern (38,51,107). Möglicherweise besteht diese genetisch fixierte Penetrationsstörung (51) auch an anderen Zellmembranen, wenn sie sich hier auch schwerer nachweisen lassen dürfte.

4) In den Erythrozyten von Psoriatikern zeigte sich eine Hyperaktivität der 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreductase, die auf eine vermehrte Enzymsynthese oder die Bildung eines aktiveren Isoenzyms zurückgeführt wurde (88), während ein Einfluß eines erhöhten NADPH-Angebots, der aufgrund früherer Untersuchungen zumindest möglich ist (10), in dieser Arbeit ausgeschlossen werden konnte. Das Enzym katalysiert die Umwandlung von DHEA in Androstendiol (Androst-5-en-3,17 β -diol), und die Annahme einer generalisierten Aktivitätssteigerung könnte die Verschiebung des Quotienten DHEA/Androstendiol in Plasma, Hämolysat, Urin und Hauteluaten von Psoriatikern zugunsten des Androstendiols erklären (23,37,38,107).

Aus dem Überwiegen von Steroiddisulfaten im Urin (Androstendiol-, Androstendiol-, Androstentriol-Disulfat) (16,37) läßt sich auf eine Sulfatierung der 17 β -Reduktionsprodukte des DHEA-Sulfokonjugats schließen, die dann aufgrund ihrer stärkeren Hydrophilie einer gesteigerten renalen Elimination unterliegen (16,107). Damit fände auch die verkürzte Plasmahalbwertszeit exogen zugeführten markierten DHEA-Sulfats (37,107) sowie der gleichzeitig verringerte Gehalt markierter Steroide in Hauteluaten (107) ihre Erklärung.

Die Bedeutung dieser "genetisch fixierten Basisstörungen" (Penetrationsbehinderung, verstärkte 17 β -Reduktion) erhellt auch aus ihrem Nachweis bei potentiellen, d.h. familiär belasteten, aber noch nie selbst erkrankten Psoriatikern (51).

In jüngster Zeit wird auch eine Beteiligung des Systems Adenyl-Cyclase/cyclisches 3',5'-Adenosin-monophosphat/Phosphodiesterase in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris erwogen (28,29,152-156), ohne daß bisher die festgestellten pathologischen Abweichungen des cAMP-Gehalts psoriatischer Läsionen auf einen Nenner zu bringen sind. Desgleichen sind Beziehungen zwischen DHEA, Glucose-6-phosphat und der cAMP-

Phosphodiesterase (102,103) sowie ein verringerter cAMP-Gehalt im Plasma von Psoriatikern (103) mitgeteilt worden. Die pathogenetische Bedeutung dieser Befunde ist jedoch noch nicht abzuschätzen.

2.5. Substitutionsversuche

Wenn man davon ausgeht, daß der Psoriasis das DHEA-Mangelsyndrom zugrunde liegt, dann erscheint es therapeutisch sinnvoll, diesen Defekt durch Substitution kausal anzugehen. Von einem anderen gedanklichen Ansatz aus ist ein solcher Therapieversuch bereits 1952 mit Progesteron unternommen worden (12), dessen hemmende Wirkung auf die G-6-PDH von manchen Autoren beschrieben wird (22,70,76,80,81), von anderen nicht (77,91).

Noch näherliegend wäre eine Substitution mit DHEA oder DHEA-Sulfat selbst, zumal nach dem Stand des Wissens keine Gefahr einer Virilisierung bzw. Feminisierung zu befürchten ist (98,115) und ein Anstieg des DHEA-Plasmaspiegels durch exogene Zufuhr bei Normalpersonen nachgewiesen wurde (114). Nachdem eine vierwöchige orale Applikation von 20mg DHEA-Sulfat pro die entsprechend der physiologischen Sekretionsrate bei Psoriatikern zu keiner Veränderung des erniedrigten Plasma-DHEA-Spiegels führte (118), wurde sechs Wochen lang mit 200mg pro Tag, also einem Mehrfachen der endogenen Tagesproduktion substituiert. Auch diese Medikation brachte nicht in allen Gesichtspunkten den erhofften Erfolg, wenn auch klinisch eine gewisse Besserung zu verzeichnen war (53). Die biochemischen Parameter zeigten zwar eine Normalisierung des DHEA-Plasmaspiegels und einen starken Anstieg der renalen Ausscheidung, die erythrozytäre G-6-PDH-Aktivität wurde aber nicht statistisch signifikant beeinflusst, was auf eine immer noch ungenügende intrazelluläre Konzentration des DHEA bzw. seines verzögert bereitgestellten Sulfatids zurückgeführt wird.

Als Ausweg kam dann die Benutzung eines DHEA-Derivats in Frage, das ohne Sulfatidbildung in den intrazellulären Raum gelangen kann (58). Es wurden wiederholt Depots von 200mg DHEA-Oenanthat intramuskulär injiziert, wobei wiederum klinisch das Krankheitsbild in fast allen Fällen positiv be-

einflußt wurde, die biochemischen Parameter sich aber nicht grundsätzlich anders als bei der Substitution mit DHEA-Sulfat verhielten, wenn auch die DHEA-Urinausscheidung nicht über Normalwerte anstieg. Eine Dosissteigerung auf 300mg führte nicht zu besseren Erfolgen(57), während bei externer Applikation von DHEA-Laurylsulfat, einem hemmwirksamen Alkylsulfat des DHEA, ein deutlicher Anstieg von 17-Oxosteroiden (DHEA, Androsteron, Ätiocholanolon) in Plasma und Harn bei sogar gesenkter Androstendiolbildung auftrat (41).

Ein weiterer möglicher Ansatz liegt in der Anwendung eines G-6-PDH-Hemmstoffs, der nicht dem gesteigerten Metabolismus durch die 17 β -Hydroxysteroid-Oxidoreductase unterliegt. Aus umfangreichen Untersuchungen über die Struktur-Wirkungsbeziehungen der allosterischen G-6-PDH-Hemmung durch Steroide (2,3,5,6,8,9,76,100) haben sich folgende essentielle Strukturmerkmale inhibitorisch effektiver Steroide herauskristallisiert: eine 17- oder 20-Oxo-Gruppe, eine Sauerstofffunktion an C₃ in einer planaren Ring A/B-Konfiguration (44, 45 oder 5d) und eine gewisse Elektronendichte an C₅ (100).

Der 3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -carbonylsäure-methylester (Etiensäure-methylester) erfüllt zwar diese Strukturanforderungen und besitzt eine Hemmwirkung in der Größenordnung des DHEA (2), er schied jedoch bereits in den Vorversuchen wegen einer raschen Hydrolyse der Esterbindung unter Bildung unwirksamer Etiensäure aus (2,4).

2.6. Fragestellung

Ein weiteres infrage kommendes Steroid ist das Pregnenolon (3 β -Hydroxy-pregn-5-en-20-on), dessen etwa dem DHEA entsprechende inhibitorische Potenz bereits länger bekannt ist (5,13,22,76,77,80,81,91,100,128). In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden zu klären, wie sich das Pregnenolon in Bezug auf zwei Basisstörungen bei der Psoriasis, verringerte Penetration durch die Erythrozytenmembran und verstärkter reduktiver Metabolismus, unter in vitro-Bedingungen verhält, damit man anhand dieser Vorversuche dann die therapeutische Einsetzbarkeit der Substanz abschätzen kann.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Material

Für die vorliegende Untersuchung wurde 15 Psoriatikern und 15 gesunden Probanden jeweils 10ml Venenblut entnommen und unmittelbar bei der Entnahme heparinisiert. Angaben über die Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der beiden Kollektive sowie klinische Daten der Psoriatiker sind den Tabellen Ia und Ib (s. unten) zu entnehmen. Aus praktischen Gründen war es nicht möglich, die beiden Vergleichskollektive in Bezug auf Alter und Geschlecht einander anzugleichen. Dagegen wurde im Falle der Psoriatiker darauf Wert gelegt, daß bei ihnen über einen längeren Zeitraum keine systemische antipsoriatische Therapie durchgeführt worden war. Lokalbehandelnde Maßnahmen hingegen blieben unberücksichtigt. Keiner der 30 Probanden stand zum Zeitpunkt der Blutentnahme und im Zeitraum davor unter einer hormonellen Therapie, wozu auch hormonelle Kontrazeptiva rechneten.

TABELLE Ia: Normalpersonen

<u>Nr.</u>	<u>Initialen</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u>	<u>Erythrozyten ($\times 10^6/\text{mm}^3$)</u>
1	H.S.	w	22	3,61
2	E.S.	w	23	4,38
3	R.G.	w	24	4,14
4	C.W.	w	24	5,18
5	J.B.	w	24	4,17
6	G.H.	w	24	4,47
7	U.S.	w	24	4,50
8	D.S.	w	30	4,26
9	H.B.	m	23	5,32
10	G.K.	m	24	4,34
11	C.W.	m	24	4,74
12	J.R.	m	25	4,98
13	P.H.	m	25	5,05
14	E.B.	m	28	5,00
15	P.B.	m	35	4,29

TABELLE Ib: Psoriatiker

<u>Nr.</u>	<u>Initialen</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u>	<u>Erythrozyten</u>	<u>Klinik</u>
16	A.D.	w	14	5,16	Psoriasis guttata
17	C.Z.	w	15	4,96	Psoriasis nummularis
18	G.F.	w	18	4,50	Psoriasis guttata
19	I.D.	w	35	4,62	Psoriasis guttata
20	C.G.	w	41	4,06	Psoriasis pustulosa
21	I.L.	w	50	5,44	Psoriasis vulg. chron., Arsen-intoxikation
22	E.F.	w	63	4,83	Psoriasis guttata
23	H.M.	m	22	4,70	Psoriasis guttata
24	H.K.	m	32	4,35	Psoriasis guttata et geographica
25	J.A.	m	35	5,32	Psoriasis nummularis
26	E.M.	m	37	3,92	Psoriasis erythrodermica, chron. Hepatitis
27	O.H.	m	39	4,90	Psoriasis nummularis et geographica
28	G.G.	m	49	5,49	Psoriasis nummularis
29	G.S.	m	55	5,22	Psoriasis geographica
30	K.W.	m	64	5,15	Psoriasis nummularis et arthropathica

3.2. Herstellung der Erythrozytensuspension

Methodisch lehnt sich diese Untersuchung teilweise an bereits publizierte Penetrationsversuche an (11,38,51,102). Die Aufarbeitung der Blutproben begann in allen Fällen kurz nach der Entnahme mit einer zehnminütigen Zentrifugation bei 1500g. Wie diese so wurden auch alle anderen Zentrifugationen in einer Kühlzentrifuge bei 0°C durchgeführt. Die sedimentierte korpuskuläre Fraktion des heparinisierten Vollbluts, die unter Vernachlässigung ihres Gehalts an Leuko- und Thrombozyten im weiteren als "Erythrozyten" bezeichnet wird, durchlief nach ihrer Abtrennung vom überstehenden Plasma einen zweimaligen Waschvorgang zur weitgehenden Entfernung zurückgebliebener Plasmabestandteile. Dazu wurden die Erythrozyten jeweils in 10ml 0,9% NaCl-Lösung suspendiert, gründlich vermischt und wieder durch zehnminütige Zentrifugation bei 1500g aus der Waschlösung abgeschieden. Zur Herstellung der Erythrozytensuspension für die Inkubation wurde das aus der letzten Zentrifugation erhaltene Sediment zunächst mit 0,9% NaCl/0,025% EDTA-Lösung auf 10 ml, das Volumen der ursprünglichen Blutprobe, aufgefüllt und sorgfältig durchmischt. Die Bestimmung der Erythrozytenzahlen in dieser Suspension (s.Tab.Ia und b, S.13,14) erfolgte in einer geeigneten Zählkammer nach dem üblichen Verfahren (1).

3.3. Inkubation

1ml dieser Zellsuspension wurden zusammen mit 2ml der erwähnten NaCl/EDTA-Lösung in einen ERLERMAYER-Kolben gegeben und die Bebrütung der Erythrozyten durch Zugabe des ^3H - bzw. ^{14}C -markierten Pregnenolons (The Radiochemical Centre, Amersham) in 0,02ml Dioxan gestartet. Dabei war der Gehalt des Dioxans an Pregnenolon so gewählt, daß sich im Inkubationsansatz eine Konzentration von 10^{-5}M Steroid ergab. Aus organisatorischen Gründen konnten die Versuche nicht mit einheitlich markiertem Pregnenolon durchgeführt werden. Die zugesetzte Steroidmenge wies $52 \times 10^3 \text{ cpm}$ im Falle des $4\text{-}^{14}\text{C}$ - und $348 \times 10^3 \text{ cpm}$ im Falle des $7\alpha\text{-}^3\text{H}$ -Pregnenolons je Ansatz auf. Nach Zugabe des Steroids erfolgte die Bebrütung der Erythrozytensuspension bei 37°C für 30 Minuten im Schüttelinkubator.

3.4. Verarbeitung des Inkubats

Eine zehnminütige Zentrifugation bei 1500g und 0°C beendete den Inkubationsvorgang. Die vom Überstand abgetrennten, sedimentierten Erythrozyten wurden einer dreimaligen Wäsche mit jeweils 2ml eiskalter physiologischer Kochsalzlösung in der oben geschilderten Weise (Suspension des Sediments, Durchmischung, Zentrifugation bei 0°C und 1500g für 10min) unterzogen. Die vereinigten Überstände der vier Zentrifugationsschritte wurden ebenso wie das nach der letzten Zentrifugation erhaltene Erythrozytenkonzentrat weiterverarbeitet.

3.5. Verarbeitung der vereinigten Zentrifugationsüberstände

Zur Isolierung der in ihr enthaltenen Steroide wurde die wässrige Lösung wiederholt mit je 10ml Diäthyläther extrahiert. Die wässrige Phase wurde verworfen, die vereinigten Ätherphasen bei 37°C im Wasserbad zur Trockene eingedampft. Den trockenen Rückstand löste man in 2ml Diäthyläther/Methanol (1:1, v/v). Ein Aliquot dieser Lösung fand für die Messung der Aktivität markierter Verbindungen in der "Fraktion der extrazellulären Steroide" (Fraktion A) Verwendung. Der Rest wurde nach erneutem Eindampfen quantitativ mit kleinen Volumina Chloroform sowie Äthylazetat auf Dünnschichtchromatographieplatten aufgetragen.

3.6. Verarbeitung des Erythrozytenkonzentrats

Durch Zusatz von 2ml Eiswasser (Aqua bidestillata) wurden die Zellen hämolysiert. Anschließend erfolgte bei 0°C und 5000g eine fünfzehnminütige Zentrifugation zur Sedimentation der Zellmembranen. Der membranfreie Überstand wurde sorgfältig dekantiert und Zellmembranen und Überstand beide getrennt verarbeitet.

3.7. Verarbeitung der Zellmembranen

Die sedimentierten Membranen wurden eine Stunde lang bei 37°C mit 10ml Aceton inkubiert, dann die Acetonlösung zur Abtrennung unlöslicher Bestandteile durch ein Faltenfilter filtriert und der Rückstand noch mehrmals mit geringeren Volumina Aceton extrahiert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft und dann mit 2ml Methanol/Chloroform (1:1, v/v) versetzt. In einem Aliquot dieser Lösung wurde die Aktivität markierter Verbindungen in der "Fraktion der membran-

gebundenen Steroide" (Fraktion B) gemessen, der Rest der Dünnschichtchromatographie zur Auftrennung der Pregnenolon-metaboliten unterworfen.

3.8. Membranfreies Hämolysat

Die Steroide wurden aus dem membranfreien Hämolysat durch eine zweifache Extraktion entfernt. Zunächst erfolgte eine Extraktion mittels 10ml Diäthyläther. Die Ätherphase wurde abgehoben und bei 37°C im Wasserbad eingedampft, der Rückstand erneut in 1ml Äther/Methanol (1:1, v/v) zur Lösung gebracht und ein Aliquot davon zur Aktivitätsbestimmung in der "Fraktion der ätherextrahierbaren intrazellulären Steroide" (Fraktion C) verwendet. Der Rest wurde wiederum, wie bereits für die Fraktionen A und B beschrieben, chromatographisch weiter aufgetrennt.

Das präextrahierte Hämolysat wurde zur Denaturierung des Hämoglobins und anderer Proteine mit 10ml Aceton versetzt und für eine Stunde bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Die weitere Behandlung erfolgte wie bei den Zellmembranen und lieferte ein Aliquot für die Messung der Aktivität in der "Fraktion der acetonextrahierbaren intrazellulären Steroide" (Fraktion D) sowie Material für die chromatographische Analyse der Pregnenolonmetaboliten in dieser Fraktion, mit der vor allen Dingen an intrazelluläre Proteine gebundene Steroide erfaßt worden sein dürften.

3.9. Chromatographie

Die chromatographische Analyse des Gemisches aus Pregnenolon und seinen Metaboliten erfolgte auf DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 (E. Merck, Darmstadt). Die Substanzgemische der Fraktionen A bis D wurden einzeln mit geringen Volumina Chloroform sowie Äthylazetat quantitativ auf die Startlinie der Kieselgelplatten aufgetragen. Auf jeder Platte wurde ein Standardgemisch aus den zu erwartenden Hauptmetaboliten Pregnenolon, Pregnendiol (Pregn-5-en-3 β ,20 α -diol) und Progesteron (24,26,8%) mitchromatographiert. Für die aufsteigende Chromatographie der aufgetragenen Proben und der entsprechenden Referenzsubstanzen fand das System Chloroform/Dioxan (94:6, v/v) Verwendung, in dem sich folgen-

de R_f -Werte ergeben: Progesteron 0,74; Pregnenolon 0,54; Pregneniol 0,26.

Die steroidhaltigen Zonen der Kieselgelplatten wurden in zweifacher Weise festgelegt. In der Laufstrecke des Standardgemisches erschien Progesteron unter UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254nm als violetter Fleck, die die 3 β -OH-5-en-Gruppierung enthaltenden Steroide Pregnenolon und Pregneniol wurden mit konzentrierter Schwefelsäure in einer Modifikation der OERTEL-EIK-NES-Reaktion (104) auf der Platte sichtbar gemacht.

Zusätzlich wurde jede Platte noch zur Lokalisation radioaktiv markierter Verbindungen im Dünnschichtscanner LB 2720 (BF Vertriebs-GmbH, Karlsruhe) untersucht. Neben deutlichen Aktivitätsmaxima, die mit großer Wahrscheinlichkeit dem Pregnenolon und Pregneniol zuzuordnen waren, und einer nicht sicher beurteilbaren Aktivitätsvermehrung im Bereich des Progesteron fand sich dabei ein konstanter Peak zwischen der Startlinie und der Pregneniolzone, der einem stärker hydrophilen Pregnenolonmetaboliten entsprechen mußte. Während im Falle der Substanz X der Versuch einer näheren Charakterisierung unternommen wurde, verzichtete man auf eine weitergehende Bestätigung der Identität der anderen Metaboliten, da die Fragestellung dieser Untersuchung sich mehr auf die Quantität als auf die Qualität des Pregnenolonstoffwechsels bezog. Auf den Chromatogrammen der Fraktionen D und zum Teil auch B gelang wegen der geringen Impulsraten unter dem Scanner nur eine Darstellung des Pregnenolonpeaks.

3.10. Identifikation des Metaboliten X

Ein Aliquot des aus der entsprechenden Zone des Dünnschichtchromatogramms in der weiter unten beschriebenen Weise eluierten Pregnenolonmetaboliten X wurde mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. X-Acetat wurde zusammen mit Pregneniolacetat und Pregnentriolacetat (Pregnen-3 β ,17 α ,20 β -trioldiacetat) als Referenzsubstanzen auf der erwähnten Kieselgelplatte im System Äthylacetat/Cyclohexan (3:7,v/v) der aufsteigenden Chromatographie unterworfen. Die Untersuchung der Eluate aus den beiden Standards entsprechenden Zonen der Kieselgelplatte auf ihren Gehalt an markierten Verbindungen

ergab den weit überwiegenden Teil der Aktivität in der Zone, die dem Pregnentriolacetat zugeordnet war. Damit ist es für den Zweck dieser Untersuchung hinreichend wahrscheinlich, daß es sich bei der Substanz X um Pregnentriol handelt.

3.11. Quantitative Bestimmung der Pregnenolonmetaboliten

Die folgenden wie auch die bereits erwähnten Messungen der ^3H - bzw. ^{14}C -Aktivität wurden im PACKARD TRICARB Spectrometer Mod. 3310 durchgeführt. Als Szintillationsmedium diente dabei eine 0,4% Lösung von OMNIFLUOR (NEN Chemicals GmbH, Dreieichenhain) in Toluol.

Zur quantitativen Bestimmung von Pregnenolon und seinen Metaboliten Progesteron, Pregnendiol und Pregnentriol wurde in den Zonen der Kieselgelplatten, die der Lage der Standardsubstanzen und/oder der Aktivitätsmaxima in den Scannogrammen entsprachen, die Kieselgelschicht abgekratzt und mehrmals mit je 5ml Äthylacetat eluiert. Das Eluat wurde zur Trockene eingedampft, erneut in Äthylacetat gelöst und quantitativ in Meßröhrchen übertragen. Nach dem Zusatz von 20ml Szintillationsflüssigkeit erfolgte die Messung der ^3H - bzw. ^{14}C -Aktivität gegen einen Leerwert, der ausschließlich 20ml Szintillationsflüssigkeit enthielt.

3.12. Überwachung von Aktivitätsverlusten

Nicht weiter verwendetes Material, extrahierte Phasen und benutzte Geräte wurden mit verschiedenen Lösungsmit-teln (Äther, Chloroform, Methanol, Äthylacetat) nachextra-
hiiert bzw. ausgespült und diese Lösungsmittel auf ihre Ak-
tivität hin überprüft, um etwaige ^3H - bzw. ^{14}C -Verluste
aufgrund unvollständiger Extraktion und Kontamination von
Geräten abschätzen zu können. Dabei ergaben sich keine Wer-
te, die deutlich über der im Leerwert gemessenen Aktivität
lagen.

3.13. Statistische Auswertung

Die Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichun-
gen erfolgte nach den üblichen Vorschriften (19). In den
Stichproben mit sehr viel weniger als 15 Elementen wurde auf
eine statistische Analyse wegen der zu kleinen Fallzahl ver-

zichtet und die Datenbeschreibung auf die Angabe der Extremwerte beschränkt. In allen Stichproben mit $n=15$ konnte durch Anwendung des KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Tests eine Normalverteilung der Zufallsvariablen auf dem 10%-Niveau der Signifikanz gesichert werden (137). Die zweite Voraussetzung für die Anwendung des t-Tests zur Prüfung des Mittelwertunterschiedes zweier unverbundener Stichproben, die Homogenität der Varianzen, wurde mit Hilfe der F-Verteilung geprüft (19). In den Fällen, in denen sich auf dem 10%-Niveau der Signifikanz für die zweiseitige Fragestellung kein Widerspruch gegen die Nullhypothese zufallsbedingter Varianzunterschiede ergab, erfolgte der Mittelwertsvergleich mit dem t-Test (19). Mußte diese Nullhypothese auf dem erwähnten Signifikanzniveau zurückgewiesen werden, so wurde zum Mittelwertsvergleich der t-Test nach WELCH herangezogen, der keine Homogenität der Varianzen voraussetzt (19).

4. ERGEBNISSE

4.1. Ausbeute der Extraktion

Zur Errechnung der Wiederauffindungsraten markierter Verbindungen nach der Extraktion der Fraktionen A bis D wurden für die Einzelproben die Impulse der Fraktionen A+B+C+D bzw. A+C+D summiert und jeweils in Prozent der eingesetzten Aktivität (348×10^3 cpm im Falle der ^3H -, 52×10^3 cpm im Falle der ^{14}C -Pregnenolon-Versuche) ausgedrückt. In der Tabelle II (S.20) sind die Einzelangaben sowie, soweit angebracht, die Mittelwerte und Standardabweichungen aufgeführt.

4.2. Penetration

Die Tabellen IIIa und b (S.22,23) enthalten Angaben über die in den Erythrozyten gemessenen Steroidmengen, die aus den gemessenen Impulsraten zunächst getrennt nach den Fraktionen C und D und sodann für C+D gemeinsam berechnet wurden. Auf die Angabe der Impulsraten selbst wurde hier wie im folgenden verzichtet, da sie wegen der unterschiedlichen

a) Normalpersonen

Nr	eingesetz- te cpm	A + C + D cpm	%	A+B+C+D cpm	%
1	348000 ^3H	252284	73	281951	81
2	348000 ^3H	287628	83	324799	93
3	348000 ^3H	269844	78	296543	85
4	348000 ^3H	252181	73	274905	79
5	348000 ^3H	280949	81	313345	90
6	348000 ^3H	283426	81	329031	95
7	348000 ^3H	245549	70	275801	79
8	348000 ^3H	278507	80	308722	89
9	348000 ^3H	258000	74	278938	80
10	52000 ^{14}C	34384	66	--	--
11	348000 ^3H	252438	73	267195	77
12	52000 ^{14}C	26740	51	32356	62
13	348000 ^3H	292324	84	325845	94
14	348000 ^3H	255386	73	271118	78
15	348000 ^3H	242620	70	270477	78

b) Psoriatiker

Nr	eingesetz- te cpm	A + C + D cpm	%	A+B+C+D cpm	%
16	52000 ^{14}C	29881	57	34146	66
17	348000 ^3H	262196	75	298345	86
18	52000 ^{14}C	34282	66	--	--
19	52000 ^{14}C	35623	69	--	--
20	52000 ^{14}C	47131	91	--	--
21	348000 ^3H	229368	66	274882	79
22	52000 ^{14}C	46127	89	--	--
23	52000 ^{14}C	31660	61	36516	70
24	52000 ^{14}C	36893	71	40198	77
25	52000 ^{14}C	35833	69	--	--
26	52000 ^{14}C	46703	90	--	--
27	52000 ^{14}C	32044	62	--	--
28	348000 ^3H	266354	77	283399	81
29	52000 ^{14}C	35468	68	--	--
30	52000 ^{14}C	33917	65	--	--

TABELLE II: Ausbeuteberechnungen

Angegeben sind die bei den einzelnen Versuchen (1-30) eingesetzten Mengen ^{14}C - bzw. ^3H -markierter Steroide in cpm. Zu beachten ist dabei die höhere spezifische Aktivität des ^3H -Pregnenolons (17600cpm/nmol) gegenüber dem ^{14}C -Pregnenolon (173cpm/nmol). Um trotz der in einem Teil der Versuche nicht bestimmten Fraktion B einen Vergleich der Ausbeuten zu ermöglichen, wurde in allen Fällen die Impulssumme der Fraktionen A+C+D als Gesamtausbeute berechnet und in Prozent der eingesetzten Aktivität ausgedrückt. In allen möglichen Fällen wurde entsprechend mit der Impulssumme der Fraktionen A+B+C+D verfahren.

spezifischen Aktivität des ^3H - (11600cpm/nmol) bzw. ^{14}C -Pregnenolons (1753cpm/nmol) zu nicht vergleichbaren Werten geführt hätte. Die ätherextrahierbaren Steroide (Fraktion C) betrugen bei den Normalpersonen $12,29 \pm 2,05$ nmol, bei den Psoriatikern $11,48 \pm 3,14$ nmol. Für die Fraktion der acetonextrahierbaren Steroide (Fraktion D) wurden bei Normalpersonen $1,02 \pm 0,64$ nmol, bei den Psoriatikern $1,21 \pm 0,44$ nmol ermittelt. Zusammengenommen ergibt das in den Erythrozyten der Normalpersonen $13,31 \pm 1,91$ nmol, in denen der Psoriatiker $12,69 \pm 3,14$ nmol penetrierter Steroide. Um unterschiedliche Erythrozytenzahlen in den einzelnen Inkubationsansätzen entsprechend zu berücksichtigen, wurden die penetrierten Steroidmengen jeweils auf 10^9 Erythrozyten bezogen. Dabei errechneten sich $2,94 \pm 0,50$ nmol/ 10^9 Erythrozyten für die Normalpersonen und $2,68 \pm 0,88$ nmol/ 10^9 Erythrozyten für die Psoriatiker.

Aus den Tabellen IIIa und b sind neben den absoluten Mengenangaben jeweils noch die Prozentwerte bezogen auf die Impulssumme der Fraktionen A+B+C+D bzw. A+C+D aufgeführt. Die unterschiedliche Bezugsbasis mußte gewählt werden, um auch in den Fällen, in denen die Fraktion B (membrangebundene Steroide) nicht bestimmt wurde, vergleichbare Prozentangaben zu erhalten.

Alle korrespondierenden Stichproben des Umfangs $n=15$ (Normalpersonen gegen Psoriatiker) wurden nach Überprüfung der Voraussetzungen mittels des t-Tests bzw. t-Tests nach WELCH auf etwaige Mittelwertsunterschiede hin analysiert. Dabei ergaben sich t-Werte zwischen 0,5021 und 1,2663, die allesamt wesentlich kleiner als der kritische t-Wert für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($t_{0,05;28}=2,05$) sind, so daß sich eine detaillierte Aufführung dieser statistischen Daten erübrigt. Selbst auf dem 5%-Niveau der Signifikanz ließen sich also statistisch keine Mittelwertsunterschiede zwischen den korrespondierenden Stichproben der Normalpersonen und der Psoriatiker nachweisen, so daß etwaige Abweichungen als zufällig zu betrachten sind.

Die Tabellen IVa und b (S.24,25) zeigen die für die Fraktionen A und B aus den Impulsraten errechneten absoluten und prozentualen Steroidmengen. Aus der Inkubationsflüssig-

Nr	Fraktion C		Fraktion D		Fraktion C + D		% 10 ⁹ Ery	% 10 ⁹ Ery	% 10 ⁹ Ery	% (A+B+C+D)
	nmol	% (A+C+D)	nmol	% (A+B+C+D)	nmol	% (A+C+D)				
16	8,76	51	0,82	5	9,58	56	1,86	10,9	49	9,5
17	11,32	50	1,97	9	13,29	59	2,68	11,9	52	10,5
18	9,66	49	1,87	9	11,53	58	2,56	12,9	--	--
19	11,41	56	1,23	6	12,64	62	2,74	13,4	--	--
20	16,45	61	0,81	3	17,26	64	4,25	15,8	--	--
21	7,34	37	0,33	2	7,67	39	1,41	7,2	32	5,9
22	16,88	64	0,88	3	17,76	67	3,68	13,9	--	--
23	10,66	58	1,27	7	11,93	65	2,54	13,8	57	12,1
24	8,13	38	1,02	5	9,15	43	2,10	9,9	39	9,0
25	10,18	49	1,05	5	11,23	54	2,11	10,2	--	--
26	17,13	63	1,05	4	18,18	67	4,64	17,1	--	--
27	8,80	48	1,58	8	10,38	56	2,12	11,4	--	--
28	12,74	55	1,59	7	14,33	62	2,61	11,3	59	10,7
29	12,38	61	1,04	5	13,42	66	2,57	12,6	--	--
30	10,30	53	1,60	8	11,90	61	2,31	11,8	--	--
$\bar{x}$	11,48	52,87	1,21	5,73	12,68	58,60	2,68	12,27	48,00	9,62
$\pm s_x$	3,14	8,18	0,44	2,22	3,14	8,27	0,88	2,42		
Min.-		31-		1-					32-	5,9-12,1
Max.		52		8					59	3

TABELLE IIb: Penetration bei Psoriatikern

Legende siehe Tabelle IIIa.

Nr	F r a k t i o n A		F r a k t i o n B		10 ⁹ Ery
	nmol	% (A+C+D) (A+B+C+D)	nmol	% (A+B+C+D)	
1	9,64	44	2,56	10	2,8
2	10,96	44	3,20	12	2,7
3	8,60	37	2,30	9	2,2
4	8,98	41	1,96	8	1,5
5	9,90	41	2,79	10	2,4
6	10,95	45	3,93	14	3,1
7	11,02	52	2,61	11	2,4
8	8,82	37	2,60	10	2,4
9	7,30	33	1,74	7	1,3
10	8,12	41	--	--	--
11	6,76	31	1,27	6	1,3
12	6,57	43	3,24	17	3,4
13	9,79	39	2,89	10	2,0
14	8,08	37	1,36	6	1,2
15	7,68	37	2,40	10	2,3
$\bar{x}$	8,88	40,13	2,49	10,00	2,21
+5x	1,48	5,21	0,74	2,99	0,69

TABELLE IVa: Nicht penetrierte Steroide bei Normalpersonen

Angabe sind der Steroidgehalt der Fraktion A in absoluten Mengen (nmol) und in Prozent, wobei hinsichtlich der Bezugsbasis die Angaben aus der Legende zu Tab. IIIa zu beachten sind, sowie der Gehalt der Fraktion B in nmol und in Prozent der Impulssumme A+B+C+D. Dazu wurden bei der Fraktion B beide Zahlenangaben noch jeweils auf 10⁹ Erythrozyten bezogen.

Nr	F r a k t i o n A		F r a k t i o n B		$\frac{\%}{10^9 \text{Ery}}$
	nmol	% (A+C+D)(A+B+C+D)	nmol	% (A+B+C+D)	
16	7,66	44	2,46	12	2,3
17	9,31	41	3,12	12	2,4
18	8,25	42	--	--	--
19	7,91	38	--	--	--
20	9,93	36	--	--	--
21	12,11	61	3,92	17	3,1
22	8,85	33	--	--	--
23	6,33	35	2,80	13	2,8
24	12,01	57	2,02	9	2,1
25	9,44	46	--	--	--
26	8,77	33	--	--	--
27	8,10	44	--	--	--
28	8,63	38	1,47	6	1,1
29	7,05	34	--	--	--
30	7,67	39	--	--	--
$\bar{x}$	8,80	41,40	--	--	--
$\pm s_x$	1,62	8,27	--	--	--
Min.-			1,47-	0,27-	1,1-
Max.			3,92	0,72	3,1

TABELLE IVb: Nicht penetrierte Steroide bei Psoriatikern

Legende siehe Tabelle IVa.

keit wurden bei den Normalpersonen $8,88 \pm 1,48 \text{ nmol}$, bei den Psoriatikern $8,80 \pm 1,62 \text{ nmol}$ Steroide extrahiert (Fraktion A). Schon aus den Mittelwertsangaben geht eindeutig hervor, daß Unterschiede zwischen Normalpersonen und Psoriatikern nicht bestehen. Diese Vermutung ließ sich mittels des t-Tests verifizieren, der unter den oben geschilderten Voraussetzungen durchgeführt wurde.

Bei den membrangebundenen Steroiden (Fraktion B) wurden aus den Impulszahlen, die in Tabelle IV nicht aufgeführt sind, für die Normalpersonen $2,49 \pm 0,74 \text{ nmol}$ und für die Psoriatiker zwischen $1,47$ und $3,92 \text{ nmol}$ errechnet. Wegen der kleinen Fallzahl bei den Psoriatikern erschien eine statistische Auswertung nicht sinnvoll, die obengenannten Zahlen lassen aber ebenfalls keinen Schluß auf Unterschiede zwischen beiden Kollektiven zu.

4.3. Metabolismus des Pregnenolon

Die Tabellen Va und b (S.27,28) enthalten die Wiederaufindungsraten nach der chromatographischen Auftrennung der Pregnenolonmetaboliten getrennt für die Fraktionen A bis D. Die jeweils in die Chromatographie eingesetzten Impulsraten wurden aus der in einem Aliquot der Fraktionen A bis D gemessenen Aktivität berechnet. Die für die einzelnen Pregnenolonmetaboliten gemessenen Impulse wurden summiert und in Prozent der eingesetzten cpm ausgedrückt.

Die Tabellen VI bis X (S.29-33) enthalten die absoluten Mengen und die prozentuale Aufteilung des Pregnenolons und seiner Hauptmetaboliten in den Fraktionen A bis D sowie für die Gesamtfraktion der intrazellulären Steroide (C+D). Da innerhalb der Stichproben eine starke Streuung der Einzelwerte auftritt, hätte eine statistische Auswertung mit Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen irreführende Ergebnisse zur Folge gehabt. Deshalb wurde auf diese Angaben ganz verzichtet, und die Tabellen enthalten ausschließlich die in den Einzelversuchen ermittelten Rohdaten. Um dieses Material trotzdem überschaubar zu machen, wurde in den Abbildungen I-V (S.35-39) eine graphische Darstellung der Rohdaten in Gegenüberstellung von Psoriatikern und Normalpersonen versucht. Die entsprechenden Versuchsergebnisse

Nr	F r a k t i o n A		F r a k t i o n B		F r a k t i o n C		F r a k t i o n D	
	E(cpm)	W(cpm)	%	E(cpm)	W(cpm)	%	E(cpm)	W(cpm)
1	100604	82183	82	26700	20913	78	9392	7584
2	114443	87130	76	33454	27671	83	8889	7461
3	89769	75060	84	24029	22859	95	3857	2597
4	93744	66353	71	20452	18520	91	19230	14147
5	103319	84547	82	29156	23856	82	11607	9452
6	114305	87318	76	41045	33487	82	12710	9859
7	115019	101262	88	27227	26756	98	5936	5328
8	92115	74225	81	27194	27531	(101)	3022	1910
9	76165	47650	63	18124	16046	89	18101	14679
10	12661	10177	80	---	---	---	2194	1868
11	70534	51063	72	13281	11832	89	9979	6578
12	10250	8858	86	---	---	---	1553	1206
13	102222	74234	73	30169	28751	95	3700	3029
14	84321	55262	66	14159	12392	88	25451	19467
15	80228	70116	87	25071	24216	97	2312	1294

TABELLE Va: Ausbeute nach der Chromatographie bei Normalpersonen

Die jeweils in die Chromatographie eingesetzte Impulsrate (Ej) wurde aus der in den betreffenden Fraktionen A - D gemessenen Aktivität errechnet. Die wiedergefundenen cpm (W) ergaben sich aus der Addition der für die einzelnen Metaboliten (Pregnenolon, Progesteron, Pregnenolol, Pregnenetriol) gemessenen Impulse. Die Ausbeute ist dann für jede Einzelchromatographie in Prozent der wiedergefundenen von den eingesetzten cpm angegeben.

Nr	F r a k t i o n A		F r a k t i o n B		F r a k t i o n C		F r a k t i o n D	
	E(cpm)	W(cpm) %	E(cpm)	W(cpm) %	E(cpm)	W(cpm) %	E(cpm)	W(cpm) %
16	11949	9918 85	---	---	13669	7620 56	1274	943 74
17	97167	77319 80	32534 28580 88		118222	95325 81	20588	16014 78
18	12875	10809 84	---	---	15062	11752 78	2917	1284 44
19	12337	10721 87	---	---	17800	4619 (26)	1923	1008 52
20	15485	10183 66	---	---	25669	13928 54	1265	998 79
21	126412	85568 68	40963 39522 96		76609	107102 (140)	3410	3200 94
22	13811	12129 88	---	---	26330	15811 60	1373	830 60
23	9880	8663 88	---	---	16635	13237 80	1979	1624 82
24	18742	15836 84	---	---	12684	9102 72	1598	1269 79
25	14732	12537 85	---	---	15873	10119 64	1644	1274 77
26	13674	10725 78	---	---	26720	14286 53	1639	1038 63
27	12640	9524 75	---	---	13731	10900 79	2469	1399 57
28	90104	67948 75	15341 14321 93		133054	107119 81	16561	12713 77
29	10934	9356 85	---	---	19310	7789 40	1616	582 (36)
30	11961	10261 86	---	---	16062	12136 76	2502	1689 68

TABELLE Vb: Ausbeute nach der Chromatographie bei Psoriatikern
Legende siehe Tabelle Va.

a) Normalpersonen

Nr	Pregnenolon nmol	Pregnenolon %	Progesteron nmol	Progesteron %	Pregnenol nmol	Pregnenol %	Pregnenol nmol	Pregnenol %	Nr	Pregnenolon nmol	Pregnenolon %	Progesteron nmol	Progesteron %	Pregnenol nmol	Pregnenol %	Pregnenol nmol	Pregnenol %
1	4,51	60,9	0,18	2,6	2,00	28,2	0,59	8,4	16	4,56	79,7	0,11	2,0	0,52	9,0	0,53	9,3
2	5,73	76,3	0,17	2,2	1,10	14,6	0,52	6,9	17	3,62	54,3	0,20	3,0	2,09	31,3	0,76	11,4
3	5,60	85,0	0,11	1,8	0,33	5,2	0,42	6,5	18	4,99	80,0	0,16	2,5	0,56	8,9	0,53	8,5
4	3,28	57,4	0,17	3,0	0,53	9,3	1,74	30,4	19	5,45	88,2	0,11	1,8	0,40	6,5	0,22	3,6
5	3,82	52,4	0,17	2,4	2,31	40,0	0,38	5,2	20	5,20	88,5	0,10	1,6	0,41	7,0	0,17	2,8
6	5,88	78,1	0,15	2,0	0,99	13,1	0,50	6,7	21	5,03	68,2	0,52	7,0	1,65	22,3	0,18	2,5
7	4,96	56,9	0,27	3,0	2,30	26,3	1,21	13,8	22	6,30	90,1	0,12	1,7	0,28	4,0	0,30	4,3
8	5,29	82,6	0,18	2,8	0,35	5,2	0,60	9,4	23	4,08	81,7	0,13	2,5	0,34	6,7	0,45	9,1
9	1,80	43,9	0,22	5,4	0,87	21,1	1,21	29,6	24	7,64	83,6	0,22	2,4	0,58	6,3	0,70	7,7
10	4,59	78,2	0,15	2,6	0,57	9,7	0,56	9,6	25	5,84	80,8	0,13	1,7	0,60	8,3	0,66	9,2
11	1,90	43,2	0,17	3,9	1,59	36,0	0,74	16,9	26	5,43	87,7	0,13	2,1	0,35	5,7	0,28	4,5
12	3,92	76,6	0,13	2,5	0,55	10,1	0,52	10,2	27	4,32	78,7	0,14	2,5	0,52	9,4	0,51	9,4
13	5,23	81,8	0,15	2,3	0,50	7,7	0,52	8,2	28	2,96	50,5	0,18	3,1	2,00	34,1	0,72	12,3
14	2,09	43,8	0,36	7,5	0,97	20,3	1,35	28,4	29	4,89	90,6	0,05	1,0	0,25	4,6	0,20	3,8
15	2,31	38,2	0,41	6,8	1,09	18,0	2,23	36,9	30	4,65	78,5	0,13	2,3	0,57	9,7	0,57	9,6
Min- 1,80- 38,2	0,11- 1,8	0,33- 5,2	0,38- 5,2	2,23- 36,9	—	2,96- 50,5	0,05- 1,0	0,52- 7,0	2,09	34,1	0,76	12,3	2,5	—	—	—	—
Max 5,88 85,6	0,41 7,5	2,31 40,0	2,23 36,9	—	—	7,64 90,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABELLE VI: Chromatographische Auffassung der Pregnenolonmetaboliten in der Fraktion A

Die Mengen der Einzelmetaboliten sind in nmol und in Prozent der Gesamtmenge Pregnenolon + Progesteron + Pregnenolol + Pregnenol angegeben. Die Prozentzahlen wurden auf der Basis der Impulsraten berechnet, so daß geringfügige Diskrepanzen zwischen den absoluten Mengen und den Prozentangaben auftreten können. Anstelle einer statistischen Auswertung finden sich unter jeder Kolonne die zugehörigen Minimal- und Maximalwerte.

a) Normalpersonen										b) Psoriatiker									
Nr	Pregnenolon pmol	Pregnenolon %	Progesteron pmol	Progesteron %	Pregnenendiol pmol	Pregnenendiol %	Pregnenetriol pmol	Pregnenetriol %	Nr	Pregnenolon pmol	Pregnenolon %	Progesteron pmol	Progesteron %	Pregnenendiol pmol	Pregnenendiol %	Pregnenetriol pmol	Pregnenetriol %		
1	1742	96,6	15	0,8	12	0,6	35	1,9	17	2313	93,9	13	0,5	118	4,8	20	0,8		
2	2304	96,6	18	0,8	17	0,7	47	2,0	21	3284	96,4	27	0,8	59	1,7	36	1,1		
3	1889	95,9	16	0,8	11	0,6	55	2,8	28	1117	90,5	11	0,9	92	7,5	14	1,2		
4	1572	98,5	11	0,7	7	0,4	7	0,4											
5	1988	96,7	17	0,8	25	1,2	27	1,3											
6	2788	96,6	19	0,7	27	0,9	52	1,2											
7	2246	97,4	20	0,9	23	1,0	18	0,8											
8	2335	98,4	11	0,5	12	0,5	15	0,6											
9	1357	98,1	9	0,6	8	0,5	10	0,7											
11	996	97,7	9	0,9	6	0,6	9	0,8											
13	2428	98,0	19	0,8	14	0,6	17	0,7											
14	1042	97,5	14	1,3	6	0,6	7	0,6											
15	2002	95,9	16	0,8	14	0,5	56	2,7											
Min-	996-95,9-		9-	0,5-	6-	0,4-	7-	0,4-		1117-	90,5-	11-	0,5-	59-	1,7-	14-	0,8-		
Max	2788 98,5		20	1,3	27	1,2	56	2,8		3284	96,4	27	0,9	118	7,5	36	1,2		

TABELLE VII: Chromatographische Auftrennung der Pregnenolonmetaboliten in der Fraktion B

Legende siehe Tabelle VI, S.29. Abweichend sind in dieser Tabelle die absoluten Steroidmengen in pmol angegeben.

a) Normalpersonen

b) Psoriatiker

Nr	Pregnenolon nmol	Progesteron nmol %	Pregnenolol nmol %	Pregnenetriol nmol %	Nr	Pregnenolon nmol	Progesteron nmol %	Pregnenolol nmol %	Pregnenetriol nmol %								
1	6,75	79,3	0,18	2,1	0,93	10,9	0,66	7,7	16	4,30	97,9	0,03	0,7	0,04	0,90	0,03	0,6
2	6,32	75,6	0,24	2,8	1,16	13,9	0,65	7,7	17	5,95	72,4	0,09	1,1	1,66	20,2	0,51	6,2
3	8,93	91,1	0,14	1,5	0,14	1,4	0,59	6,0	18	6,62	97,6	0,03	0,5	0,06	0,9	0,07	1,0
4	5,94	80,4	0,04	0,6	1,03	14,0	0,38	5,1	19	2,56	96,2	0,02	0,7	0,04	1,5	0,04	1,6
5	6,70	77,4	0,18	2,0	1,21	13,9	0,58	6,6	20	7,87	98,0	0,03	0,4	0,03	0,4	0,10	1,2
6	5,86	75,6	0,19	2,5	1,19	15,4	0,51	6,6	21	6,21	67,3	0,12	1,3	2,17	23,5	0,74	8,0
7	5,18	67,9	0,10	1,3	1,84	24,1	0,51	6,7	22	9,00	98,6	0,02	0,3	0,04	0,4	0,06	0,7
8	9,20	89,1	0,15	1,5	0,41	3,9	0,57	5,5	23	7,50	98,2	0,04	0,5	0,06	0,7	0,04	0,6
9	6,49	68,2	0,05	0,5	2,53	26,6	0,45	4,7	24	5,15	98,1	0,02	0,3	0,05	0,9	0,03	0,6
10	7,14	97,7	0,03	0,4	0,06	0,8	0,07	1,0	25	5,71	97,9	0,02	0,3	0,06	1,0	0,05	0,8
11	6,70	68,4	0,09	0,9	1,95	20,0	1,04	10,7	26	8,07	98,0	0,04	0,5	0,05	0,6	0,07	0,9
12	4,88	97,8	0,04	0,7	0,04	0,8	0,03	0,7	27	6,15	97,8	0,03	0,4	0,07	1,0	0,05	0,7
13	9,46	90,1	0,20	1,9	0,50	4,8	0,34	3,2	28	6,17	66,8	0,11	1,2	2,39	25,9	0,56	6,1
14	6,59	73,4	0,08	0,9	1,42	15,8	0,89	9,9	29	4,40	98,0	0,02	0,5	0,04	0,8	0,03	0,7
15	7,58	88,8	0,12	1,5	0,30	3,5	0,53	6,2	30	6,85	97,8	0,03	0,5	0,05	0,8	0,07	1,9
Min	4,88	67,9	0,03	0,4	0,04	0,8	0,03	0,7		2,56	66,8	0,02	0,3	0,03	0,4	0,03	0,6
Max	9,46	97,8	0,24	2,8	2,53	26,6	1,04	10,7		9,00	98,6	0,12	1,3	2,39	25,9	0,74	8,0

TABELLE VIII: Chromatographische Auftrennung der Pregnenolonmetaboliten in der Fraktion C
s. Tabelle VI, S. 23.

a) Normalpersonen

Nr	Pregnenolon pmol	%	Progesteron pmol	%	Pregnenolol pmol	%	Pregnenetriol pmol	%
1	512	78,3	24	3,6	46	7,0	73	11,1
2	533	82,9	17	2,6	46	7,1	48	7,4
3	188	83,9	11	4,9	9	4,1	16	7,0
4	1040	85,3	21	1,7	56	4,6	103	8,4
5	687	84,3	19	2,4	44	5,4	65	8,0
6	683	80,3	23	2,7	44	5,2	100	11,8
7	407	88,7	17	3,7	19	4,2	16	3,4
8	136	82,6	13	7,7	4	2,7	12	7,1
9	1057	83,6	22	1,7	80	6,3	106	8,4
10	822	76,3	12	1,1	40	3,7	204	18,9
11	482	85,0	14	2,4	17	3,0	54	9,6
12	564	81,1	12	1,7	20	2,9	100	14,3
13	232	88,8	12	4,6	4	1,6	13	5,0
14	1507	89,8	21	1,3	73	4,4	76	4,5
15	82	73,1	11	10,0	11	9,4	8	7,4
MITN-	32	73,1	11	1,1	4	1,6	8	3,4
33	100	81,3	24	10,0	30	3,4	204	18,9

b) Psoriatiker

Nr	Pregnenolon		Progesteron		Pregnenolol		Pregnenetriol	
	pmol	%	pmol	%	pmol	%	pmol	%
16	461	84,7	9	1,6	32	5,9	42	7,7
17	1274	92,3	18	1,3	51	3,7	38	2,8
18	628	84,7	11	1,5	46	6,2	57	7,6
19	552	94,8	5	0,9	12	2,0	13	2,3
20	525	91,2	5	0,9	13	2,3	32	5,6
21	247	89,6	11	4,0	10	3,5	8	2,9
22	452	94,3	9	1,8	10	2,2	8	1,7
23	848	90,5	19	2,0	36	3,9	34	3,6
24	541	73,9	16	2,2	39	5,3	136	18,6
25	597	81,2	14	2,0	29	4,0	94	12,8
26	563	94,0	6	1,0	16	2,6	14	2,4
27	723	89,6	16	1,3	27	3,4	47	5,8
28	1000	91,3	17	1,6	42	3,8	37	3,4
29	309	92,1	3	0,9	11	3,3	13	3,8
30	629	64,4	242	24,8	46	4,7	57	5,9
	247	64,4	3	0,9	10	2,0	8	1,7
	1274	94,8	242	24,8	51	6,2	136	18,6

TABELLE IX: Chromatographische Auftrennung der Pregnenolonmetaboliten in der Fraktion D
 (s. Tabelle VI, S. 23). Abweichend sind in dieser Tabelle die absoluten Steroidmengen in
 pmol angegeben.

a) Normalpersonen

b) Psoriatiker

Nr	Pregnenolon nmol	Progesteron nmol %	Pregnenolol nmol %	Pregnenolol nmol	Nr	Pregnenolon nmol	Progesteron nmol %	Pregnenolol nmol %	Progesteron nmol	Pregnenolol nmol	Pregnenolol nmol %	Pregnenolol nmol	Progesteron nmol %	Pregnenolol nmol	Pregnenolol nmol %
1	7,26	79,2	0,98	10,7	0,73	7,9	16	4,76	96,4	0,04	0,8	0,07	1,4	0,07	1,4
2	6,85	76,1	1,20	13,4	0,69	7,7	17	7,23	75,3	0,11	1,2	1,71	17,8	0,55	5,7
3	9,12	90,9	0,15	1,50	0,61	6,0	18	7,25	96,3	0,04	0,6	0,11	1,4	0,13	1,7
4	6,99	81,1	1,09	12,6	0,48	5,5	19	3,11	95,3	0,02	0,9	0,05	1,8	0,06	2,0
5	7,39	78,0	1,25	13,2	0,64	6,8	20	8,40	97,5	0,03	0,4	0,05	0,5	0,13	1,5
6	6,54	76,0	1,23	14,4	0,61	7,1	21	6,46	67,9	0,13	1,3	2,18	22,9	0,74	7,8
7	5,59	69,1	1,86	23,0	0,53	6,5	22	9,45	98,4	0,03	0,3	0,05	0,5	0,07	0,7
8	9,34	89,0	0,41	3,9	0,58	5,5	23	8,35	97,4	0,06	0,6	0,09	1,1	0,08	0,9
9	7,97	95,0	0,10	1,2	0,28	3,3	24	5,69	95,2	0,03	0,6	0,09	1,4	0,17	2,8
10	7,55	70,0	2,61	24,3	0,55	5,1	25	6,31	96,0	0,03	0,5	0,09	1,3	0,14	2,1
11	7,18	69,4	1,97	19,0	1,10	10,6	26	8,64	97,7	0,05	0,5	0,07	0,8	0,09	1,0
12	5,44	95,7	0,06	1,10	0,13	2,4	27	6,87	96,9	0,04	0,5	0,09	1,3	0,09	1,3
13	9,69	90,1	0,51	4,7	0,35	3,3	28	7,17	69,4	0,13	1,2	2,43	23,6	0,60	5,8
14	8,09	76,0	1,49	14,0	0,96	9,1	29	4,71	97,6	0,02	0,5	0,05	1,0	0,04	0,9
15	7,66	88,6	0,31	3,6	0,53	6,2	30	7,48	93,7	0,27	3,4	0,10	1,3	0,13	1,6
Min-	5,44-	69,1-	0,06-	1,1-	0,13-	2,4-		3,11-	67,9-	0,02-	0,3-	0,05-	0,5-	0,04-	0,7-
Max	9,69	95,7	1,97	24,3	1,10	10,6		9,45	98,4	0,27	3,4	2,43	23,6	0,74	7,8

TABELLE X: Absolute Mengen der einzelnen intrazellulären Pregnenolonmetaboliten und ihre prozentuale Auf-
teilung. Legende siehe Tabelle VI, S.29.

wurden auf Zahlenstrahlen aufgetragen, wobei die von Fall zu Fall unterschiedliche Wahl von Maßstab und Zahlenbereich einzig den Zweck verfolgte, alle Einzelbeobachtungen überschaubar und in optimaler Auflösung abzubilden.

Dabei erwies sich eine Differenzierung der Ergebnisse zwischen Versuchen mit ^3H - und solchen mit ^{14}C -Pregnenolon als sinnvoll, da sich Hinweise auf quantitative Unterschiede im Metabolismus dieser beiden markierten Derivate ergaben. Generell unterlag in diesen Versuchen, wie sich aus den Abbildungen ersehen läßt, das ^3H -markierte Steroid einer stärkeren Umwandlung in seine Metaboliten als das ^{14}C -Derivat, für die eventuelle methodische Fehler nicht angeschuldigt werden konnten.

Zu den Abbildungen I - V

- Abb.I : Verteilung der Metaboliten in der Fraktion A
 Abb.II : Verteilung der Metaboliten in der Fraktion B
 Abb.III: Verteilung der Metaboliten in der Fraktion C
 Abb.IV : Verteilung der Metaboliten in der Fraktion D
 Abb.V : Verteilung der Metaboliten in den Fraktionen C+D

Die Abbildungen I bis V zeigen die prozentuale Verteilung der Aktivitäten auf das Pregnenolon und seine Metaboliten Progesteron, Pregnentriol und Pregnendiol in den einzelnen Fraktionen. Am linken Rand findet sich der Name des betreffenden Metaboliten. Zu diesem gehört eine Skala, wobei unterhalb der Skaleneinteilung die Einzelergebnisse bei Normalpersonen, oberhalb die bei Psoriatikern aufgetragen sind. Innerhalb eines Kollektivs ist noch graphisch zwischen ^3H -Pregnenolon- (+) und ^{14}C -Pregnenolon- (•) Versuchen unterschieden. Zu beachten ist, daß die Einzelskalen jeweils einen eigenen Maßstab und einen angemessenen Zahlenbereich besitzen, damit alle Einzelergebnisse übersichtlich darzustellen waren.

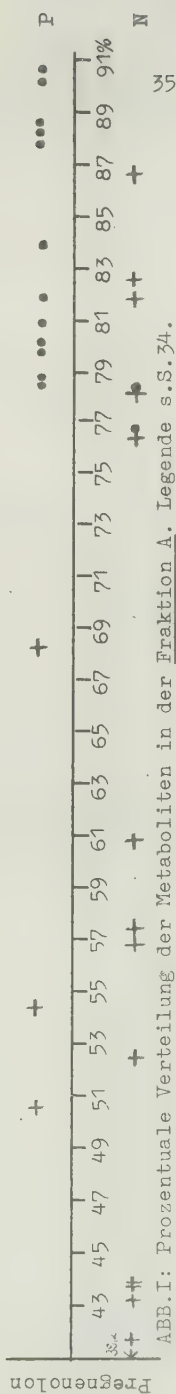
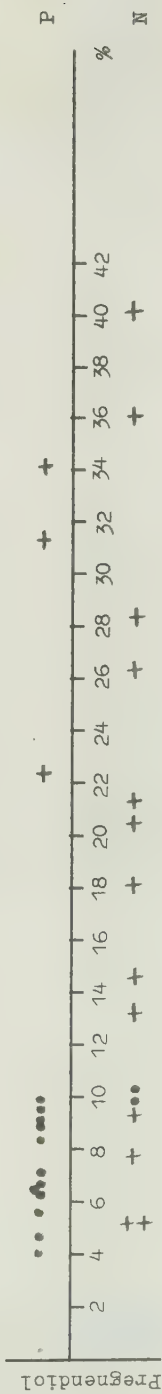
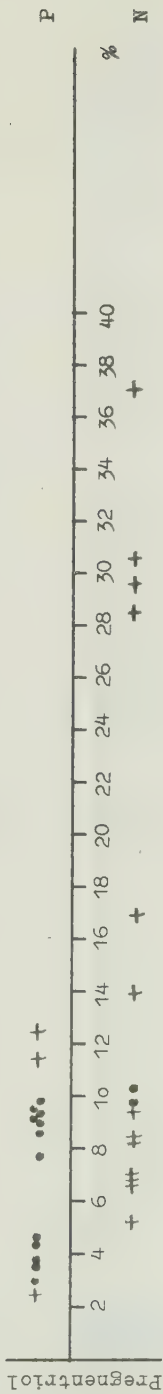
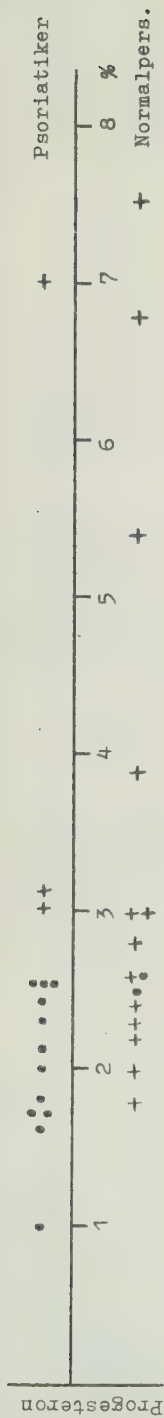


ABB.I: Prozentuale Verteilung der Metaboliten in der Fraktion A. Legende s.S.34.

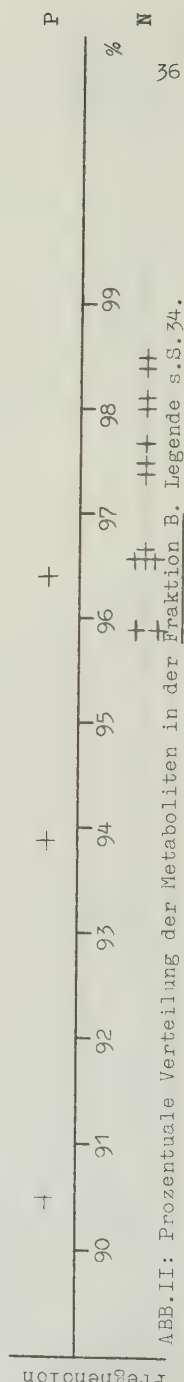
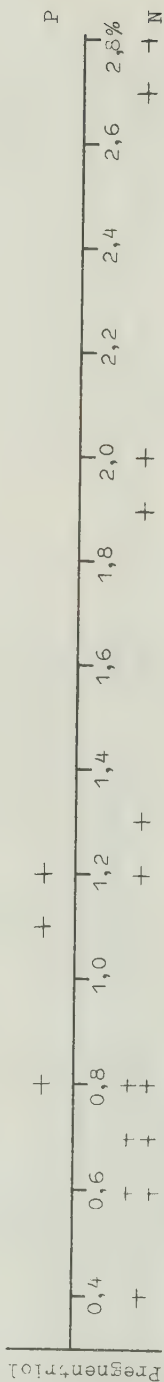
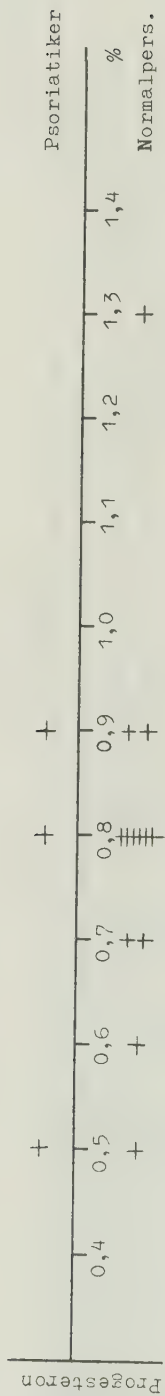


ABB.II: Prozentuale Verteilung der Metaboliten in der Fraktion B. Legende s.S.34.

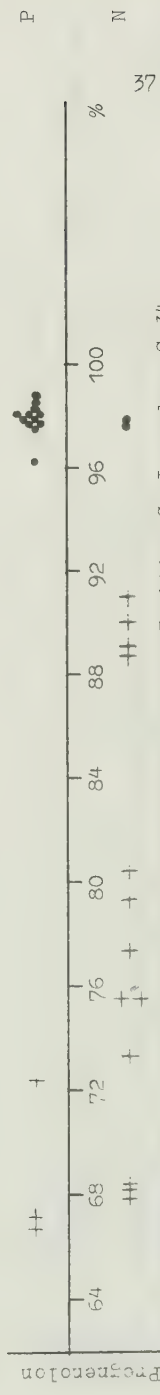
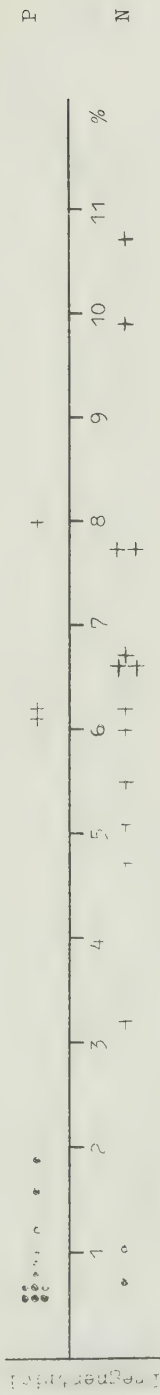
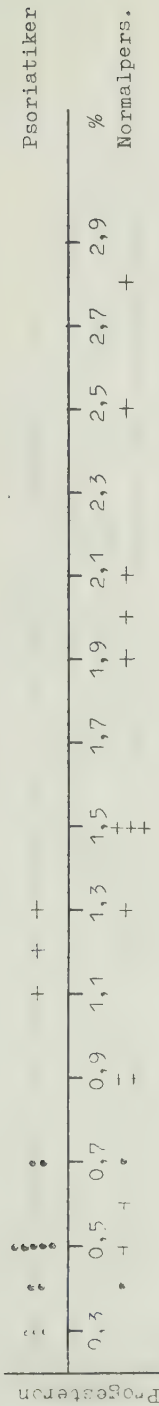


ABB. III: Prozentuale Verteilung der Metaboliten in der Fraktion C. Legende s.S. 34.

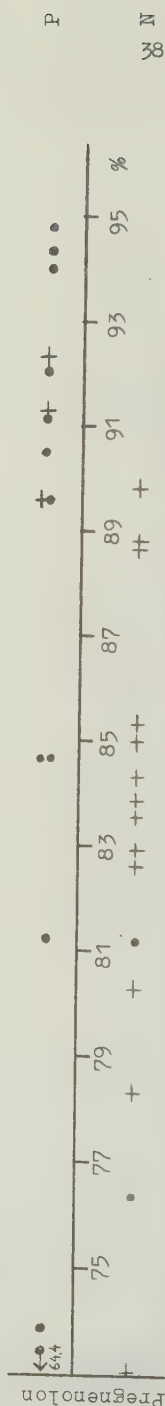
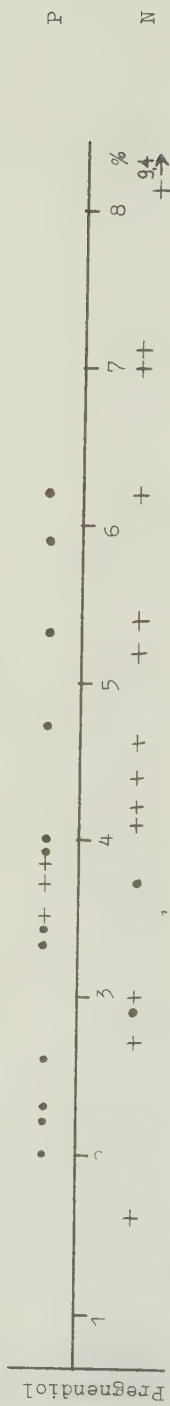
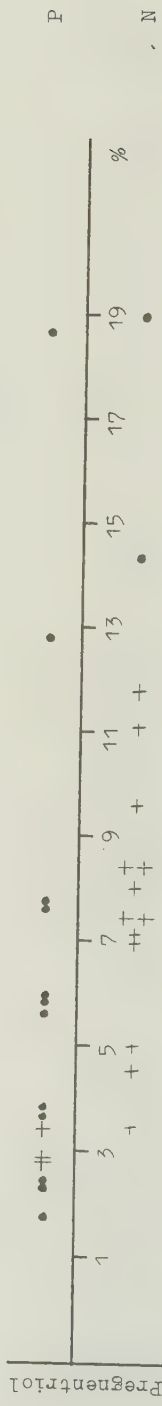
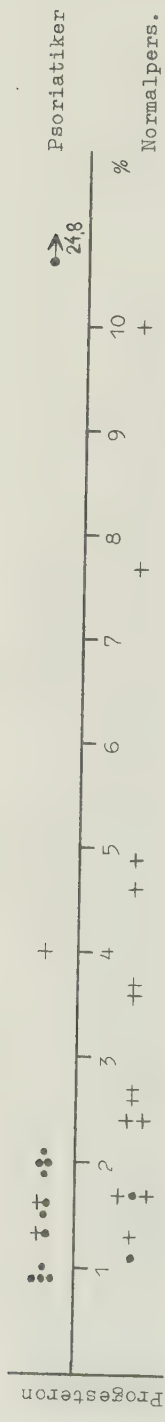


ABB. IV: Prozentuale Verteilung der Metaboliten in der Fraktion D. Legende s.S. 34.



5. DISKUSSION

5.1. Penetration

Betrachtet man zunächst die Penetration der markierten C_{21} -Steroide in die Erythrozyten, so läßt sich die in ähnlichen Versuchen für das DHEA bzw. seine Konjugate gefundene statistisch signifikante Verminderung der Penetrationsraten bei Psoriatikern gegenüber Normalpersonen (38,51) für das Pregnenolon nicht nachweisen. Unabhängig davon, ob man die Fraktionen C oder D oder die gesamten intrazellulären Steroide (C+D) betrachtet, ob man die absoluten Mengen (nmol), die Prozentangaben oder die absoluten Mengen und Prozentausswertung in Beziehung zur Erythrozytenzahl nimmt, findet sich selbst auf dem 5%-Niveau der Signifikanz keine statistisch nachweisbare Differenz der Penetrationsraten zwischen den beiden Kollektiven.

Die fehlenden Unterschiede im Steroidgehalt der extrazellulären Flüssigkeit (Fraktion A) bestätigen dieses Ergebnis. Auch die Mengen markierter Verbindungen in den Zellmembranen (Fraktion B) scheinen keine Differenzen zwischen beiden Kollektiven aufzuweisen, wenn auch dieser Befund wegen der geringen Fallzahl der Psoriatiker keine Allgemeingültigkeit beanspruchen kann.

Aus diesen Ergebnissen kann also gefolgert werden, daß offensichtlich das Pregnenolon nicht der genetisch fixierten Basisstörung bei der Psoriasis, der Penetrationsverminderung für DHEA (51), unterliegt.

Auffällig ist jedoch die bei fast allen Ergebnissen in der Gruppe der Psoriatiker auftretende größere Streuung der Einzelwerte, die sich aus dem Quotienten $\bar{x}/s_x$ ablesen läßt. Sie legt die Vermutung nahe, daß dieser Befund auf die größere Heterogenität des Psoriatikerkollektivs besonders hinsichtlich der Altersverteilung und der Krankheitsanamnese zurückzuführen ist. Eine Beziehung zwischen den Versuchsergebnissen und dem klinischen Status der Patienten läßt sich schon allein aufgrund der geringen Fallzahl von 15 Psoriatikern nicht aufstellen und ist auch bei orientierender Betrachtung der Ergebnisse nicht abzulesen.

In fast allen Einzelversuchen (außer Versuch 17,21,24)

fanden sich nach der Inkubation der Erythrozytensuspension mit radioaktiv markiertem Pregnenolon im membranfreien Hämolsat (Fraktionen C+D) zum Teil erheblich größere Mengen der Steroide als in der Inkubationsflüssigkeit. Dieser Befund widerspricht der Vermutung von BRINKMANN und Mitarbeitern (17), Pregnenolon sei nicht imstande, in intakte Erythrozyten zu gelangen, sondern werde vollständig in der Zellmembran gebunden. Wenn das Pregnenolon nur an die Zelloberfläche adsorbiert worden wäre, hätte es durch die dreimalige Wäsche zu einem beträchtlichen Teil entfernt werden müssen, wie es die obengenannten Autoren für Testosteron und Androstendion demonstriert haben (17), und wäre nicht in einem so hohen Prozentsatz im membranfreien Hämolsat nachweisbar gewesen. Dieser Befund spricht auch gegen eine überwiegende Membranbindung, zumal die Membranfraktion (B) bei Normalpersonen in den untersuchten Fällen im Durchschnitt nur $10,00 \pm 2,99\%$ der wiedergefundenen Aktivität enthielt.

Wenn man für eine überschlägige Berechnung davon ausgeht, daß die verwendeten Blutproben einen Hämatokritwert von 0,5 aufweisen, so entfallen $1/6$ des Inkubationsvolumens auf den intraerythrozytären Raum und $5/6$ auf die extrazelluläre Flüssigkeit. Es findet also eine erhebliche Anreicherung des Pregnenolons in den Erythrozyten statt. BRINKMANN und Mitarbeiter (17) sehen die Aufnahme von Steroiden in intakte Erythrozyten als Verteilung zwischen einer lipidreichen (Erythrozyten) und einer wässrigen Phase an und fanden im Vollblut eine 30%ige Bindung von zugesetztem markiertem Pregnenolon an Erythrozyten. In der oben zitierten Arbeit waren allerdings die Pregnenolonkonzentrationen um eine Zehnerpotenz und mehr niedriger als in den vorliegenden Versuchen, wenngleich im untersuchten Bereich keine Konzentrationsabhängigkeit der prozentualen Bindung bestand. Auch scheinen die im Vollblut vorhandenen Plasmaproteine eine Rolle bei der Verteilung der Steroide zu spielen, indem sie die Bindungskapazität der wässrigen Phase vergrößern und durch ihre Konkurrenz die Bindung an die Erythrozyten herabsetzen (17). In der vorliegenden Untersuchung waren die Erythrozyten nicht in einer Plasmaproteinlösung,

sondern in einer 0,9%igen NaCl-Lösung suspendiert. Möglicherweise ist die über 50%ige Bindung bzw. Aufnahme des Pregnenolons durch die Erythrozyten auf diesen methodischen Unterschied zurückzuführen. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist jedoch wegen erheblicher Unterschiede in der Versuchsanordnung in jedem Falle mit Unsicherheiten behaftet, die nur durch systematische Experimente eliminiert werden könnten.

Das gilt auch für den Vergleich der Penetration von Pregnenolon mit der von DHEA und seinen Sulfokonjugaten. Bei gleicher Konzentration des Steroids fanden OERTEL und Mitarbeiter die Penetrationsraten pro 10^9 Erythrozyten in physiologischer Kochsalzlösung für das DHEA-Sulfatid in etwa derselben Größenordnung (10^2) wie für das Pregnenolon in dieser Untersuchung, während das freie DHEA und gar das DHEA-Sulfat in geringerem Ausmaß penetrierten.

Der Vergleich mit den Ergebnissen von HOFFMANN et al. (38) wird dadurch erschwert, daß diese an Vollblut mit einer $10^{-4}M$ Konzentration des DHEA und seiner Sulfokonjugate gewonnen wurden. Immerhin zeigen sich ähnliche Unterschiede zwischen DHEA, DHEA-Sulfatid und DHEA-Sulfat, und die Penetrationsraten bei Normalpersonen liegen in einer vergleichbaren Größenordnung, wenn man eine Penetrationsförderung durch die höhere Konzentration und eine Hemmung durch die Plasmaproteine in Rechnung stellt. Andere Untersuchungen deuten auf eine geringere Penetration des DHEA und seiner Sulfokonjugate hin (11).

5.2. Metabolismus

Die quantitative Bewertung des Pregnenolonmetabolismus kann nach den Ergebnissen dieser Untersuchung nur mit großen Vorbehalten erfolgen. Wie sich aus den Tabellen VI - X (S.29-33) und den Abbildungen I - V (S.35-39) ergibt, unterliegt die prozentuale Verteilung der Pregnenolonmetaboliten in den einzelnen Fraktionen von Fall zu Fall erheblichen Schwankungen, was auf eine methodische Unzuverlässigkeit oder aber auf eine große interindividuelle Variabilität hindeuten würde. Eine Normalverteilung der Daten kann nicht vorausgesetzt werden, und eine statistische Auswertung wür-

de nicht zu verlässlichen Resultaten führen. Die mitgeteilten Einzelbefunde können deshalb nur im Sinne kasuistischer Angaben betrachtet werden, ohne daß sichere, generalisierbare Aussagen möglich wären.

Bei der Betrachtung der Abbildungen I - V (S.35-39), in denen die Resultate nach Inkubation mit 7α - ^3H -Pregnenolon graphisch von denen nach Inkubation mit 4 - ^{14}C -Pregnenolon unterschieden sind, fällt die Tendenz auf, daß das ^{14}C -Derivat zu einem höheren Prozentsatz unverändert gefunden wurde als das ^3H -Pregnenolon. Besonders deutlich wird dies in der quantitativ wichtigsten Fraktion C (Abb.III, S.37) und folglich auch in C+D (Abb.V, S.39), weniger auffallend in der Fraktion A (Abb.I, S.35). In der Fraktion D (Abb.IV, S.38), die ohnehin nur einen geringen Prozentsatz der Gesamtaktivität enthält, läßt sich diese Tendenz nicht nachweisen.

Zum anderen weisen die Einzelwerte in den ^{14}C -Versuchen generell eine geringere Streuung auf als in den Versuchen mit dem ^3H -Derivat. Eine Überprüfung der Versuchsanordnung auf etwaige methodische Fehler ergibt keine befriedigende Erklärung für diese Abweichungen. Hinzuzufügen wäre noch, daß sich bei der Penetrationsrate keine Unterschiede zwischen ^{14}C -Pregnenolon und ^3H -Pregnenolon finden. Es wäre sicher nicht gerechtfertigt, nur aus diesen Befunden einen unterschiedlichen Einfluß der beiden Markierungsisotopen ^3H und ^{14}C auf die metabolisierenden Enzyme abzuleiten. Inwieweit sich die unterschiedliche spezifische Aktivität ausgewirkt hat, kann ebenfalls aus den Ergebnissen nicht entschieden werden. Bei ähnlichen Versuchen erscheint es jedoch empfehlenswert, innerhalb einer Versuchsreihe keinen Wechsel der radioaktiven Derivate eines Steroids vorzunehmen, wie es hier aus technisch-organisatorischen Gründen geschah, da die Auswertung der Ergebnisse erheblich beeinträchtigt werden könnte.

Mit den Vorbehalten, die sich aus den vorangegangenen Bemerkungen ergeben, läßt sich nun die zweite Frage dieser Untersuchung beantworten, ob Unterschiede im Stoffwechsel von Pregnenolon zwischen den Erythrozyten von Normalpersonen und Psoriatikern bestehen. Bei starker Streuung der Einzelwerte ergeben sich keine eindeutigen Hinweise darauf, daß das

Pregnenolon bei Psoriatikern einem stärkeren Metabolismus unterliegt als bei Normalpersonen. Bei Normalpersonen machte das Prgnenolon 69,1 - 95,7, bei Psoriatikern 67,9 - 98,4% der intrazellulären Steroide aus. Sowohl beim Verhältnis der Summe aller Metaboliten zum unveränderten Prgnenolon als auch bei der Verteilung auf die Hauptmetaboliten Pregnendiol und Pregnentriol und das quantitativ unbedeutende Oxydationsprodukt Progesteron fanden sich in beiden Kollektiven ähnliche Ergebnisse. Somit scheint sich auch die zweite in Penetrationsversuchen nachweisbare, genetisch fixierte Basisstörung bei der Psoriasis, die verstärkte Reduktion der 17-Oxo-Gruppe des DHEA (38,51) durch die 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreductase, nicht auf die 20-Oxo-Gruppe des Prgnenolon zu erstrecken.

Vergleicht man den Metabolismus des Prgnenolon in quantitativer Hinsicht mit dem des DHEA unter ähnlichen Versuchsbedingungen, so zeigen sich analoge Verhältnisse für beide Steroide. Während bei Normalpersonen intraerythrozytär das DHEA bei vergleichbarer Penetrationsrate (2,15 - 4,77 nmol/10⁹ Erythrozyten) zu 78,57 $\pm$ 3,21% und das DHEA-Sulfatid zu 71,80 $\pm$ 5,03% nicht umgesetzt war (38), konnten in den vorliegenden Untersuchungen bei Normalpersonen zwischen 69,1 und 95,7% und bei Psoriatikern zwischen 69,4 und 98,4% des Prgnenolon unmetabolisiert im membranfreien Hämolysat aufgefunden werden.

Aus der ähnlichen prozentualen Verteilung des Prgnenolons und seiner Metaboliten im Hämolysat (Fraktion C+D) und in der extrazellulären Flüssigkeit (Fraktion A) kann geschlossen werden, daß die intrazellulär entstandenen Metaboliten wieder zurück in die Inkubationsflüssigkeit diffundiert sind, die Steroide sich also in beiden Richtungen durch die Zellmembran bewegt haben. Nicht nur das Prgnenolon, sondern auch seine Metaboliten unterliegen der Verteilung zwischen der lipidreichen Phase (Erythrozyten) und der wässrigen Phase. Etwaige Unterschiede der Verteilungskoeffizienten aufgrund unterschiedlicher Lipophilie der einzelnen Metaboliten lassen sich schon allein wegen der starken Streuung der Einzelwerte nicht nachweisen.

5.3. Schlußfolgerung

Für die therapeutische Einsetzbarkeit des Pregnenolons als Inhibitor der G-6-PDH müssen folgende Bedingungen erfüllt sein: ausreichend hoher Spiegel am Wirkort in der Zelle, genügende metabolische Stabilität, weitgehende Nebenwirkungsfreiheit.

Von einer Reihe von Autoren wird beschrieben, daß Pregnenolon in 10^{-5} M Konzentration Präparationen der G-6-PDH aus verschiedenen Geweben zu 50 - 85% hemmt und damit eine ähnliche inhibitorische Potenz besitzt wie das DHEA (5,13, 22,76,77,80,81,91,100,128). Aufgrund seiner guten Penetrationsfähigkeit, die hier am Beispiel der Erythrozyten demonstriert werden konnte, müßte das Pregnenolon einen ausreichenden intrazellulären Wirkspiegel erreichen können, wenn andere Zellen sich in Bezug auf die Penetration der Steroide wie Erythrozyten verhalten.

Die metabolische Stabilität bei Normalpersonen und Psoriatikern entspricht, soweit es sich aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten läßt, der von DHEA bei Normalpersonen. Damit ist natürlich noch keine Aussage über das Verhalten der Substanz unter In-vivo-Bedingungen möglich, denn Befunde über den Steroidmetabolismus in Erythrozyten sind nicht ohne weiteres auf andere Gewebe übertragbar. Insbesondere können Leber, Nieren und die an der Steroidbiosynthese teilnehmenden endokrinen Drüsen einen nicht abschätzbaren Einfluß ausüben.

Auch über die Nebenwirkungen einer systemischen Pregnenolonapplikation lassen sich noch keine Aussagen machen. Als Intermediärprodukt der Östrogen-, Gestagen-, Androgen- und Corticosteroidbiosynthese aus Cholesterin (26,79) könnte es sehr wohl in die Regulationsmechanismen des endokrinen Systems eingreifen, so daß die therapeutische Anwendbarkeit durch erhebliche unerwünschte Effekte limitiert wäre.

Die Frage, ob Pregnenolon als Antipsoriatikum infrage kommt, kann also nach diesen Untersuchungen noch nicht positiv beantwortet werden, sondern bedarf einer weiteren Klärung besonders hinsichtlich der Pharmakokinetik und der sonstigen physiologischen Wirkungen dieses C_{21} -Steroids, wobei letztlich auch Untersuchungen in vivo und klinische Beobachtungen unerlässlich sind.

6. ZUSAMMENFASSUNG

An Erythrozyten von Normalpersonen und Psoriatikern als Modellsystem wurde in Inkubationsversuchen vergleichend die Penetration von radioaktiv markiertem Pregnenolon in die Zellen und der intrazelluläre Metabolismus dieses C_{21} -Steroids untersucht.

Eine statistisch signifikante Differenz der Penetrationsraten zwischen den Erythrozyten von Normalpersonen und Psoriatikern konnte nicht nachgewiesen werden. Bei beiden Kollektiven fand sich eine erhebliche Anreicherung des Pregnenolons im intraerythrozytären Raum, der in rund $1/6$ des Inkubationsvolumens annähernd die Hälfte der wiedergefundenen markierten Steroide enthielt. Die Penetrationsraten für Pregnenolon entsprechen in etwa den in der Literatur für DHEA mitgeteilten Werten.

Die prozentuale Verteilung des Pregnenolons und seiner Metaboliten Pregnendiol, Pregnentriol und Progesteron, die dünnenschichtchromatographisch aufgetrennt wurden, zeigte in den untersuchten Fraktionen erhebliche Schwankungen der Einzelwerte, die eine statistische Auswertung nicht erlaubten. Zum Teil hängt diese Variabilität möglicherweise mit der Verwendung verschieden markierter Derivate, 3H - und ^{14}C -Pregnenolon, zusammen. In dem vorliegenden Datenmaterial finden sich keine eindeutigen Hinweise auf einen Unterschied im Pregnenolonmetabolismus zwischen den Erythrozyten von Normalpersonen und Psoriatikern, weder in qualitativer noch in quantitativer Hinsicht. Insgesamt wurden etwa $2/3$ des Pregnenolons und mehr im intra- und extraerythrozytären Raum unverändert wiederaufgefunden, was quantitativ etwa den in der Literatur für DHEA angegebenen Verhältnissen entspricht.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist Pregnenolon als 5-6-PDH-Inhibitor für die systemische Therapie der Psoriasis vulgaris in Erwägung zu ziehen. Insbesondere Fragen hinsichtlich der Pharmakokinetik und der Nebenwirkungen dieser Substanz stehen noch offen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 BARTELS, H.:
Blut
in W.D.KEIDEL: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 21-38
Stuttgart, G.Thieme Verlag, 1970, 2.Auflage
- 2 BELOVSKY, O., P.BENES, and G.W.OERTEL:
Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase by Steroids
VIII: Effects of Synthetic C₁₉- and C₂₀-Steroids upon
Placental Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
J. Steroid Biochem. 5 (1974) 697-700
- 3 BELOVSKY, O., P.BENES, and G.W.OERTEL:
Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase by Steroids
IX: Effects of Synthetic C₁₉-, C₂₀-, and C₂₁-Steroids upon
Red Blood Cell Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
Eur. J. Biochem., im Druck
- 4 BENES, P., O.BELOVSKY, M.SCHIRAZI, and G.W.OERTEL:
On the Metabolism of 7 α -³H-5-Etienic Acid Methyl Ester
in the Human
J. Steroid Biochem. 5 (1974) 491-495
- 5 BENES, P., R.FREUND, P.MENZEL, L.STARKA, and G.W.OERTEL:
Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase by Steroids
I: Effects of 3 β -Hydroxy- Δ^5 -Steroids of the C₁₉- and C₂₁-
Series upon Human Red Blood Cell Glucose-6-Phosphate
Dehydrogenase
J. Steroid Biochem. 1 (1970) 287-290
- 6 BENES, P., P.MENZEL, and G.W.OERTEL:
Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase by Steroids
II: Effects of 17-Oxo-C₁₉-Steroids upon Human Placental
Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
J. Steroid Biochem. 1 (1970) 291-293
- 7 BENES, P., and G.W.OERTEL:
Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase by Steroids
III: Effects of Dehydroepiandrosterone, its Conjugates and
Derivatives upon the Activity of Human Placental Glucose-6-
Phosphate Dehydrogenase
J. Steroid Biochem. 2 (1971) 289-292
- 8 BENES, P., and G.W.OERTEL:
Inhibition of Human Testicular Glucose-6-Phosphate
Dehydrogenase by Unsaturated C₁₉-Steroids
Experientia 27 (1971) 1157
- 9 BENES, P., and G.W.OERTEL:
Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase by Steroids
IV: Effects of C₁₈-Steroids upon Human Placental Glucose-6-
Phosphate Dehydrogenase
J. Steroid Biochem. 3 (1972) 799-801
- 10 BENES, P., und G.W.OERTEL:
Hemmung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase durch Steroide
5. Mitteilung: Einfluß der plazentaren G-6-PDH-Aktivität
auf den Stoffwechsel von 7 α -³H-Dehydroepiandrosteron
Endokrinologie 60 (1972) 340-346

- 11 BENES, P., R. SIMSONY, and G. W. OERTEL:
Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in Intact Human Erythrocytes by Dehydroepiandrosterone and its Conjugates
Steroidologica 2 (1971) 52-56
- 12 BOHNSTEDT, R. M., und R. BAUMANN:
Progesteroneffekt bei Psoriasis
Hautarzt 3 (1952) 125-129
- 13 BRANDAU, H., und W. LUH:
Der Einfluß von Steroidhormonen auf die Glukoseoxydation
Geburtshilfe Frauenheilkd. 28 (1968) 1074-1075
- 14 BRAUN-FALCO, O., G. BERG und H.-H. SCHOEFINIUS:
Über die Wirkung von Dithranol (Cignolin) bei Psoriasis vulgaris
Arch. Dermatol. Forsch. 241 (1971) 217-236
- 15 BRAUN-FALCO, O., und D. PETZOLDT:
Zur Histotopie von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in der Epidermis bei Psoriasis vulgaris
Arch. Klin. Exp. Derm. 230 (1967) 223ff.
- 16 BREGENZER, M., B. MORSCHES, H. HOLZMANN und G. W. OERTEL:
Steroide und Haut VII. Ausscheidung von C₁₉- und C₁₈-Steroiden im Stuhl und Harn bei Psoriasis vulgaris nach Gabe von (7 α -³H)3 β -Hydroxy-5-Androsten-17-on-(³⁵S)sulfat
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 352 (1971) 549-554
- 17 BRINKMANN, A. O., E. MULDER, and H. J. VAN DER MOLEN:
Model Studies with Erythrocytes on the Initial Steps of Cellular Uptake and Binding of Steroids
J. Steroid Biochem. 3 (1972) 601-613
- 18 RUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie
Berlin, New York; Walter de Gruyter Verlag, 1973, 3. Auflage
- 19 CLAUSS, G., und H. EBNER:
Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen
Frankfurt am Main und Zürich, Verlag Harri Deutsch, 1972
- 20 COTTON, D. W. K., and E. VAN ROSSUM:
Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in the Blood of Psoriatics and the Effect of Methotrexate
Dermatologica 147 (1973) 399-405
- 21 COTTON, D. W. K., and E. VAN ROSSUM:
Psoriatic Therapeutics and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
Arch. Dermatol. Forsch. 252 (1975) 147-149
- 22 CRISS, W. E., and K. W. MC KERNS:
Inhibition of the Catalytic Activity of Bovine Adrenal Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
Biochim. Biophys. Acta 184 (1969) 486-494

- 23 DENNEBAUM, R., G. HOFFMANN, G. W. OERTEL, B. MORSCHES, H. HOLZMANN:
Steroids and Skin IX. C₁₉-Steroids in Skin Eluates
from Psoriatics
Horm. Metab. Res. 4 (1972) 383-385
- 24 DORFMAN, R. I., and F. UNGAR:
Metabolism of Steroid Hormones
New York, Academic Press, 1965
- 25 DRUCKER, W. D., J. M. BLUMBERG, H. M. GANDY, R. R. DAVID, and
A. L. VERDE:
Biologic Activity of Dehydroepiandrosterone Sulfate in Man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 (1972) 48-54
- 26 FIESER, L. F., and M. FIESER (Übersetzung: H. GRÜNEWALD):
Steroide
Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie, 1961
- 27 GRÜNEBERG, TH.:
Psoriasis vulgaris
in H. A. GOTTRON/W. SCHÖNFELD: Dermatologie und Venerologie
Band II, 472-494
Stuttgart, G. Thieme Verlag, 1958
- 28 HÄRKÖNEN, M., V. K. HOPUSU-HAVU, and K. RAIJ:
Cyclic Adenosinemonophosphate, Adenylcyclase, and Cyclic
Nucleotide Phosphodiesterase in Psoriatic Epidermis
Acta Derm. Venereol. 54 (1974) 13-18
- 29 HALPRIN, K. M., K. ADACHI, K. YOSHIKAWA, V. LEVINE, MEI MEI MUI,
and S. L. HSIA:
Cyclic AMP and Psoriasis
J. Invest. Dermatol. 65 (1975) 170-178
- 30 HALPRIN, K. M., and A. OHKAWARA:
Glucose and Glycogen Metabolism in the Human Epidermis
J. Invest. Dermatol. 46 (1966) 43-50
- 31 HALPRIN, K. M., and A. OHKAWARA:
Carbohydrate Metabolism in Psoriasis: An Enzymatic Study
J. Invest. Dermatol. 46 (1966) 51-69
- 32 HALPRIN, K. M., and J. R. TAYLOR:
The Biochemistry of Skin Disease: Psoriasis
in O. BODANSKY and A. L. LATNER: Advances in Clinical Chemistry
319-388
New York, Academic Press, 1971
- 33 HAMMAR, H.:
Glyceraldehydephosphate Dehydrogenase and Glucose-6-Phosphate
Dehydrogenase Activities in Psoriasis and Neurodermatitis
and the Effect of Dithranol
J. Invest. Dermatol. 54 (1970) 121-125
- 34 HAMMAR, H., N. THYRESSON, and S. E. BROLIN:
Enzyme Activities in the Germinal Layer of Normal and
Psoriatic Skin
Acta Derm. Venereol. 48 (1968) 175-180

- 35 HILGERTOŮVÁ, J., M. STRAKOVÁ, H. VRBOVÁ, I. GREGOROVÁ,
J. ŠONKA, and M. JOSÍFKO:
Seasonal Variations of Human Erythrocyte Glucose-6-Phosphate
Dehydrogenase Activity in Relation to Temperature and
Dehydroepiandrosterone Excretion
Clin. Chim. Acta 36 (1972) 511-515
- 36 HOEDE, N., B. MORSCHES und H. HOLZMANN:
Psoriasis - eine Allgemeinerkrankung
Internist 15 (1974) 186-191
- 37 HOFFMANN, G., P. MENZEL, G. W. OERTEL, B. MORSCHES und H. HOLZMANN:
Steroide und Haut X. Stoffwechsel von 7α - 3 H-DHEA-Sulfat
bei Psoriasis vulgaris vor und nach Gabe von DHEA-Sulfat
Steroidologica 2 (1971) 237-243
- 38 HOFFMANN, G., B. MORSCHES, U. DÖHLER, H. HOLZMANN und G. W. OERTEL:
Steroide und Haut VIII. In vitro-Versuche mit 7α - 3 H-De-
hydroepiandrosteron und seinen Sulfokongugaten an intakten
Erythrozyten bei Psoriasis vulgaris
Arch. Dermatol. Forsch. 243 (1972) 18-30
- 39 HOFFMANN, G., F. WENDLBERGER und G. W. OERTEL:
Metabolismus von Steroid-Kongugaten XIII. In vivo-Perfusion
der menschlichen Niere mit 7α - 3 H-Dehydroepiandrosteronsulfatid
Endokrinologie 63 (1974) 279-287
- 40 HOFFMANN, G., F. WENDLBERGER, H. J. ZIMMERMANN, and G. W. OERTEL:
Metabolism of Steroid Congugates XIV. In vivo-Perfusion of
Human Muscle Tissue with 7α - 3 H-Dehydroepiandrosterone
Sulfatide
Endokrinologie 63 (1974) 353-357
- 41 HOFFMANN, G., F. WENZEL, G. W. OERTEL, B. MORSCHES und H. HOLZMANN:
Der Stoffwechsel von Dehydroepiandrosteron-Lauryl-
Sulfat bei Psoriasis
Steroids Lipids Res. 3 (1972) 229-235
- 42 HOLZMANN, H.:
Biochemische Erythrozyten-Befunde bei der Psoriasis vulgaris
Arch. Klin. Exp. Derm. 225 (1966) 231-258
- 43 HOLZMANN, H.:
Kohlenhydratstoffwechsel bei Psoriasis
Med. Welt (1970) 451-466
- 44 HOLZMANN, H.:
Neues aus dem Gebiet der Psoriasisforschung
Deutsch. Med. J. 23 (1972) 137-139
- 45 HOLZMANN, H., J. FRÄNZ, B. MORSCHES, G. W. OERTEL und
K. H. DEGENHARDT:
Zur Wirkung des Dehydroepiandrosterons auf die Mitose
in Lymphozytenkulturen
Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 1570-1571
- 46 HOLZMANN, H., J. FRÄNZ, B. MORSCHES, G. W. OERTEL und
K. H. DEGENHARDT:
Einfluß des Dehydroepiandrosterons auf den Mitosezyklus
Arzneim. Forsch. 23 (1973) 271-274

- 47 HOLZMANN, H., und N. HOEDE:
Betrachtungen und Befunde zur multifaktoriellen Genese
der Psoriasis vulgaris
Arch. Klin. Exp. Derm. 236 (1969) 15-25
- 48 HOLZMANN, H., und N. HOEDE:
Das Psoriasis-Problem in heutiger Sicht
Hippokrates 43 (1972) 73-94
- 49 HOLZMANN, H., N. HOEDE und B. MORSCHES:
Organmanifestationen der Psoriasis-Krankheit
Med. Welt 24 (1973) 523-527
- 50 HOLZMANN, H., N. HOEDE und B. MORSCHES:
Organbefunde bei Psoriasis
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 1535-1536
- 51 HOLZMANN, H., G. HOFFMANN, P. SCHWARZ, B. MORSCHES,
G. W. OERTEL und J. FRÄNZ:
Familienuntersuchungen zur Erfassung latenter Psoriatischer
aufgrund von Veränderungen im Steroidstoffwechsel
Arch. Dermatol. Forsch. 252 (1975) 151-159
- 52 HOLZMANN, H., R. KRAPP, N. HOEDE, and B. MORSCHES:
Exogenous and Endogenous Provocation of Psoriasis
A Contribution to the Koebner Phenomenon
Arch. Dermatol. Forsch. 249 (1974) 1-12
- 53 HOLZMANN, H., R. KRAPP, B. MORSCHES, G. HOFFMANN und G. W. OERTEL:
Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydroepiandrosteron-Sulfat
Ärztl. Forsch. 25 (1971) 345-353
- 54 HOLZMANN, H., und B. MORSCHES:
Kohlenhydratstoffwechsel bei der Psoriasis vulgaris
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 2386-2392
- 55 HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. GEBHARDT, G. HOFFMANN,
P. MENZEL und G. W. OERTEL:
Untersuchungen zum DHEA-Gehalt im Plasma von Psoriatikern
Z. Haut Geschlechtskr. 45 (1970) 579-590
- 56 HOLZMANN, H., B. MORSCHES und N. HOEDE:
Ätiopathogenese der Psoriasis-Krankheit
Med. Welt 24 (1973) 429-434
- 57 HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. KRAPP, N. HOEDE und G. W. OERTEL:
Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydroepiandrosteron-
Oenanthat II. I. m. Verabfolgung von 300mg Depot pro Woche
Arch. Dermatol. Forsch. 247 (1973) 23-28
- 58 HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. KRAPP, G. HOFFMANN und G. W. OERTEL:
Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydroepiandrosteron-
Oenanthat
Z. Haut Geschlechtskr. 47 (1972) 99-110
- 59 HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. KRAPP, G. W. OERTEL und P. MENZEL:
Kann die Schuppenflechte als DHEA-Mangelsyndrom
aufgefaßt werden?
Z. Haut Geschlechtskr. 46 (1971) 785-794

- 50 HOLZMANN, H., B. MORSCHES und J. KUNZ:
Zum Sauerstoffverbrauch der Erythrozyten von Psoriatikern
Klin. Wschr. 48 (1970) 246-247
- 51 HOLZMANN, H., B. MORSCHES, P. MENZEL und G. W. OERTEL:
Zur Geschlechtsabhängigkeit der G-6-PDH-Aktivität
in menschlichen Erythrozyten
Klin. Wschr. 48 (1970) 953-954
- 52 JONES, W. A., E. B. HELWIG, and L. E. HARMAN:
Oxidative Enzyme Activity in the Skin of Patients
with Psoriasis
J. Invest. Dermatol. 44 (1965) 189-195
- 53 KANSKY, A.:
Aktivitätsbestimmung von Aldolase, Glutamat-Oxalacetat-
Transaminase, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und Malat-
Dehydrogenase sowie Konzentrationsbestimmungen von Milch-
säure in parakeratotischen Schuppen
Arch. Klin. Exp. Derm. 223 (1965) 393-399
- 54 KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und
Naturwissenschaftler, 241-242
Stuttgart, G. Thieme Verlag, 1970, 7. Auflage
- 55 KEINING, E., und O. BRAUN-FALCO:
Dermatologie und Venerologie, 405-420
München, J. F. Lehmanns Verlag, 1969, 2. Auflage
- 66 KREBS, A., und H. SCHALTEGGER:
Experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus
von Chrysarobin und Dithranol bei Psoriasis (Indizien für
eine cytostatische Wirkung an der Epidermis)
Dermatologica 131 (1965) 1-27
- 67 KREBS, A., und H. SCHALTEGGER:
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Chrysarobin
und Dithranol (Cignolin) bei Psoriasis. Hinweise für
eine cytostatische Wirkung dieser Medikamente.
Experientia 21 (1965) 128-129
- 68 KWIATKOWSKA, J., W. JACYK, and W. ZATONSKI:
Some Properties of Erythrocyte Glucose-Phosphate
Dehydrogenase in Psoriatics
Arch. Dermatol. Forsch. 249 (1974) 341-347
- 53 LAURENT, R.:
Evaluation des activités de quelques enzymes érythrocytaires
(G-6-PDH, 6PGDH, PHI, Aldolase et LDH) dans le psoriasis
Ann. Dermatol. Syphiligr. 98 (1971) 311-315
- 56 LEVY, H. R.:
The Pyridine Nucleotide Specificity of Glucose-6-
Phosphate Dehydrogenase
Biochem. Biophys. Res. Commun. 6 (1961) 49-53

- 71 LEVY, H.R.:
The Interaction of Mammary Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase with Pyridine Nucleotides and 3 β -Hydroxy-androst-5-en-17-one
J. Biol. Chem. 238 (1963) 775-784
- 72 LOPEZ-S., A., and W.A. KREHL:
A Possible Interrelation between Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase and Dehydroepiandrosterone in Obesity
Lancet (1967) 485-487
- 73 MALINA, L., J. SONKA und I. GREGOROVA:
Die Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron im Urin von Psoriasis-kranken
Derm. Wschr. 150 (1964) 503-508
- 74 MALINA, L., V. VOLEK, T. BIELICKY, and R. PAPEZOVA:
Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in Erythrocytes of Psoriatics
Acta Derm. Venereol. 46 (1966) 237-239
- 75 MALINA, L., V. VOLEK, T. BIELICKY, and R. PAPEZOVA:
Isoenzyme Changes of Lactate Dehydrogenase in Psoriatic Erythrocytes
Br. J. Dermatol. 81 (1969) 352-355
- 76 MARKS, P.A., and J. BANKS:
Inhibition of Mammalian Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase by Steroids
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 46 (1960) 447-452
- 77 MARKS, P.A., and J. BANKS:
Steroid Hormone Inhibition of Mammalian Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
J. Clin. Invest. 39 (1960) 1010-1011
- 78 MARKS, P.A., A. SZEINBERG, and J. BANKS:
Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase of Normal and Mutant Human Subjects
J. Biol. Chem. 236 (1961) 10-17
- 79 MC KENNA, T.J., and R.D. BROWN:
Pregnenolone in Man: Plasma Levels in States of Normal and Abnormal Steroidogenesis
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 (1974) 480-485
- 80 MC KERN, K.W., and P.H. BELL:
The Mechanism of Action of Estrogenic Hormones on Metabolism
Recent Prog. Horm. Res. 16 (1960) 97-117
- 81 MC KERN, K.W., and E. KALEITA:
Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase by Hormones
Biochem. Biophys. Res. Commun. 2 (1960) 344-348
- 82 MEIERS, H.G., K. KÜHLING und H. IPPEN:
Untersuchungen über die enzymhemmende Wirkung von 1,8-Dihydroxy-anthranol-9 (Gignolin)
Dermatologica 136 (1968) 497-503

- 83 MENZEL, E., P. MENZEL und G. W. OERTEL:
Hemmung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase in menschlichem Hirngewebe VI. Einwirkung von Androstenolon und seinen Konjugaten auf die Aktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 351 (1970) 759-760
- 84 MENZEL, P., M. BREGENZER, B. MORSCHES, H. HOLZMANN und G. W. OERTEL:
C₁₉-Steroide bei Psoriasis vulgaris
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 351 (1970) 1315-1316
- 85 MENZEL, P., M. GOBBERT and G. W. OERTEL:
Effects of Dehydroepiandrosterone and its Conjugates upon the Activity of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
Horm. Metab. Res. 2 (1970) 225-227
- 86 MENZEL, P., and G. W. OERTEL:
Inhibition of Testicular Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase by Dehydroepiandrosterone and its Sulfoconjugates
Clin. Chim. Acta 29 (1970) 195-196
- 87 MENZEL, P., F. WENDLBERGER und G. W. OERTEL:
Enterohepatischer Kreislauf von Steroiden VI. Resorption von (7 α -³H)3 β -Hydroxy-5-pregnen-20-on-(³⁵S)sulfat im menschlichen Dünndarm
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 350 (1969) 269-274
- 88 MORSCHES, B., G. HOFFMANN-TREFZ, G. HOFFMANN, G. W. OERTEL und H. HOLZMANN:
Zur Aktivität der 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase in Erythrozyten von Psoriatikern
Arch. Dermatol. Forsch. 250 (1974) 269-275
- 89 MORSCHES, B., H. HOLZMANN, G. HOFFMANN und G. W. OERTEL:
Neuere Befunde zum Steroidstoffwechsel bei Psoriasis vulgaris
Arch. Dermatol. Forsch. 244 (1972) 556-558
- 90 MORSCHES, B., H. HOLZMANN, G. W. OERTEL und M. BREGENZER:
Steroide und Haut VI. Ausscheidung von C₁₉-Steroiden im Harn bei Psoriasis vulgaris
Arch. Dermatol. Forsch. 240 (1971) 204-211
- 91 NIELSON, M. H., and J. C. WARREN:
Steroid Effects on Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase from Bovine Corpora lutea
Biochim. Biophys. Acta 97 (1965) 532-541
- 92 G. W. OERTEL:
Über Steroid-Konjugate im Plasma I. Isolierung von Sulfat-, Phosphat- und Lipoid-haltigen 17-Ketosteroid-Konjugaten aus menschlichem Blutplasma
Biochem. Z. 334 (1961) 431-440
- 93 G. W. OERTEL:
On Steroid Conjugates in Plasma VIII. Extraction of 17-Ketosteroid Conjugates
Clin. Chim. Acta 8 (1963) 154-157

- 94 OERTEL, G.W.:
Über Steroidkonjugate im Plasma X. Biosynthese eines lipophilen Dehydroepiandrosteron-Konjugats
Biochem. Z. 339 (1963) 125-134
- 95 OERTEL, G.W.:
Über Steroid-Konjugate im Plasma XI. Isolierung eines lipophilen, phosphathaltigen Dehydroepiandrosteron-Konjugats
Biochem. Z. 339 (1963) 135-144
- 96 OERTEL, G.W.:
Über Steroidkonjugate im Plasma XII. Plasmaspiegel verschiedener Steroid-Konjugate im Nebennierenvenen-, Lebervenen- und Femoralvenenblut
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 336 (1964) 236-247
- 97 OERTEL, G.W.:
Über Steroid-Konjugate im Plasma XVII. Isolierung und Charakterisierung lipophiler Steroid-Konjugate aus Nebennierenrindengewebe, Plasma und Liquor
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 343 (1966) 276-281
- 98 OERTEL, G.W.:
Dehydroepiandrosteron in biochemischer und klinischer Sicht
Arzneim. Forsch. 21 (1971) 543-545
- 99 OERTEL, G.W., und L.BECK:
Metabolismus von Steroid-Konjugaten VII. In vivo-Perfusion des menschlichen Ovars mit (7α - 3 H)Androstenolon-Sulfatid
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 352 (1971) 689-694
- 100 OERTEL, G.W., and P.BENES:
The Effects of Steroids on Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
J. Steroid Biochem. 3 (1972) 493-496
- 101 OERTEL, G.W., and P.BENES:
Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase by Steroids VI. Effects of New Synthetic Dehydroepiandrosterone Conjugates upon the Activity of Human Placental Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
J. Steroid Biochem. 3 (1972) 903-905
- 102 OERTEL, G.W., P.BENES, A.RAUER, and H.RAUER:
Effects of DHEA or its Conjugates upon cAMP Phosphodiesterase
Experientia 31 (1975) 29-30
- 103 OERTEL, G.W., P.BENES, M.SCHIRAZI, H.HOLZMANN and G.HOFFMANN:
Interaction between Dehydroepiandrosterone, Cyclic Adenosine-3',5'-monophosphate and Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase in Normal and Diseased Subjects
Experientia 30 (1974) 872-873
- 104 OERTEL, G.W., and K.B.EIK-NES:
Determination of Δ^5 - β -Hydroxysteroids
Anal. Chem. 31 (1959) 98-100

- 105 OERTEL, G.W., und K.GROOT:
Über Steroidkonjugate im Plasma XIII. Isolierung,
Eigenschaften und Zusammensetzung eines biosynthetischen,
lipophilen Dehydroepiandrosteron-Konjugats
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 341 (1965) 1-9
- 106 OERTEL, G.W., und K.GROOT:
Über Steroidkonjugate im Plasma XV. In vivo-Biogenese
von C₁₉-Steroid-Sulfatiden
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 341 (1965) 204-214
- 107 OERTEL, G.W., G.HOFFMANN, B.MORSCHES und H.HOLZMANN:
Steroide und Haut IX. Zum Stoffwechsel von 7 α -³H-
DHEA-Sulfat bei Psoriasis vulgaris
Steroidologica 2 (1971) 175-184
- 108 OERTEL, G.W., H.JACOBS und P.MENZEL:
Metabolismus von Steroid-Konjugaten VIII. In vivo-Perfusion
des menschlichen Gehirns mit (7 α -³H-)Androstenolon-Sulfatid
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 252 (1971) 695-699
- 109 OERTEL, G.W., und E.KAISER:
Über Steroid-Konjugate im Plasma III. Quantitative Be-
stimmung unpolarer 17-Ketosteroid-Konjugate in mensch-
lichem Plasma
Clin. Chim. Acta 7 (1962) 463-466
- 110 OERTEL, G.W., und E.KAISER:
Über Steroid-Konjugate im Plasma IV. Chromatographie
von Steroid-Konjugaten an Ionenaustauscher und Anwendung
bei Isolierung von 17-Ketosteroid-Konjugaten aus
peripherem Plasma
Biochem. Z. 336 (1962) 10-19
- 111 OERTEL, G.W., E.KAISER und P.BRÜHL:
Über Steroid-Konjugate im Plasma V. Untersuchungen über
die Bindung von 17-Ketosteroid-Konjugaten an
spezifische Plasmaproteine
Biochem. Z. 336 (1962) 154-161
- 112 OERTEL, G.W., P.KNAPSTEIN und L.TREIBER:
Über Steroidkonjugate im Plasma XIX. Direkter und
indirekter Metabolismus von i.v. verabreichtem ³H-
und ³⁵S-markiertem Androstenolon-sulfat
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 345 (1966) 221-235
- 113 OERTEL, G.W., und P.MENZEL:
Perkutane Resorption von Androstenolon und Androsten-
olonsulfat
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 351 (1970) 384-386
- 114 OERTEL, G.W., und P.MENZEL:
Dehydroepiandrosteron, Androsteron und Ätiocholanolon
im Plasma und Harn nach Gabe von Dehydroepiandrosteron-
sulfat
Arzneim. Forsch. 20 (1970) 417-418

- 115 OERTEL, G.W., und P.MENZEL:
Ausscheidung von Östrogenen und Testosteron
nach Gabe von Dehydroepiandrosteron-Sulfat
Arzneim. Forsch. 20 (1970) 1865-1866
- 116 OERTEL, G.W., P.MENZEL, and D.BAUKE:
Effects of Dehydroepiandrosterone and its Conjugates
upon the Activity of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
III. Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
in Human Ovarian Tissue
Steroidologica 1 (1970) 2-7
- 117 OERTEL, G.W., P.MENZEL, and D.BAUKE:
Effects of Dehydroepiandrosterone and its Conjugates
upon the Activity of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
Clin. Chim. Acta 27 (1970) 197-201
- 118 OERTEL, G.W., P.MENZEL, G.HOFFMANN, H.HOLZMANN,
B.MORSCHES und R.GEBHARDT:
Steroide und Haut V. Dehydroepiandrosteron im Plasma
und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität in Erythro-
zyten von Psoriatikern vor und nach Gabe von DHEA-Sulfat
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 9 (1971) 28-30
- 119 OERTEL, G.W., P.MENZEL und D.WENZEL:
Über Steroid-Konjugate im Plasma XXI. Zur Isolierung
von Steroid-Sulfatiden aus biologischem Material
J. Steroid Biochem. 1 (1969) 17-23
- 120 OERTEL, G.W., and I.REBELEIN:
Effects of Dehydroepiandrosterone and its Conjugates
upon the Activity of Glucose-6-Phosphate-Dehydrogenase
in Human Erythrocytes
Biochim. Biophys. Acta 184 (1969) 459-460
- 121 OERTEL, G.W., and I.REBELEIN:
Effects of Dehydroepiandrosterone and its Conjugates
upon the Activity of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
I. Inhibition of Human Red Blood Cell Glucose-6-
Phosphate Dehydrogenase
J. Steroid Biochem. 1 (1970) 93-97
- 122 OERTEL, G.W., W.RINDT, A.K.J.BRACHETTI, H.HOLZMANN,
and B.MORSCHES:
Metabolism of Free DHEA and Certain Sulfoconjugates in Cell
Cultures from Neoplastic and Normal Human Tissue
Steroids Lipids Res. 3 (1972) 345-352
- 123 OERTEL, G.W., and L.TREIBER:
Metabolism and Excretion of C₁₉- and C₁₈-Steroids
by Human Skin
Eur. J. Biochem. 7 (1969) 234-238
- 124 PETER, G., E.SCHUBERT, and R.PETER:
Biochemical Studies on Enzyme Activities and Substrate
Concentrations in Serum and Scales of Normal Subjects
and Psoriatics
Biochem. Med. 12 (1975) 242-257

- 125 RAAB,W., and B.GMEINER:
The Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Activity by Dithranol (Anthralin), Zinc Ions and/or Salicylic Acid
Arch. Dermatol. Forsch. 251 (1974) 87-94
- 126 RAAB,W., und H.SIBER:
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und externe Antipsoriatika
Arch. Derm. Forsch. 249 (1974) 179-189
- 127 RAAB,W., und H.SIBER:
Die Hemmung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität durch Glucocorticoide. Ein Beitrag zum Screening "anti-psoriatischer" Wirkungen
Arch. Dermatol. Forsch. 249 (1974) 357-366
- 128 RAINERI,R., and H.R.LEVY:
On the Specifity of Steroid Interaction with Mammary Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
Biochemistry 9 (1970) 2233-2243
- 129 RAPOPORT,S.M.:
Medizinische Biochemie
Berlin, VEB Volk und Gesundheit, 1975, 6.Auflage
- 130 RASSNER,G.:
Aktivitätsmuster von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris. II.Mitteilung
Arch. Klin. Exp. Derm. 226 (1966) 111-120
- 131 RASSNER,G.:
Aktivitätshemmung von Enzymen des Kohlenhydratstoffwechsels durch Dithranol
Arch. Dermatol. Forsch. 241 (1971) 237-244
- 132 RASSNER,G.:
Enzymaktivitätshemmung in vitro durch Dithranol (Cignolin)
Arch. Dermatol. Forsch. 243 (1972) 47-51
- 133 RASSNER,G., und O.BRAUN-FALCO:
Glykolyse und Pentosephosphat-Zyklus in der Epidermis bei Psoriasis vulgaris
Naturwissenschaften 52 (1965) 592
- 134 REICH,P., und N.SÖNNICHSEN:
Zum Verhalten der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase in Serum und Erythrozyten von Psoriasis-kranken
Arch. Klin. Exp. Derm. 228 (1967) 307-315
- 135 RIPPA,M., and C.VIGNALI:
The Level of Enzymes of the Oxidative Shunt and Glycolysis in Psoriatic Skin
J. Invest. Dermatol. 45 (1965) 78-80
- 136 ROSENFELD,R.S., I.HELLMAN, and T.F.GALLAGHER:
Metabolism and Interconversion of Dehydroisoandrosterone and Dehydroisoandrosterone Sulfate
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 (1972) 187-193

- 137 SACHS, L.:
Angewandte Statistik
Berlin, Heidelberg, New York; Springer Verlag, 1974,
4. Auflage
- 138 SALFELD, K.:
Enzymchemische Aspekte der antipsoriatischen Therapie
Arch. Klin. Exp. Derm. 227 (1966/67) 838-841
- 139 SALFELD, K., und H. VOGELSBERG:
Das Verhalten einiger Serumenzyme bei Psoriasis.
Ihre Herkunft und pathogenetische Bedeutung
Arch. Klin. Exp. Derm. 224 (1966) 318-328
- 140 SCHÄFER, H.:
Enzymhemmungen durch eine antipsoriatisch wirksame Substanz
Arzneim. Forsch. 17 (1967) 1306-1310
- 141 SCHÄFER, H.:
Biochemische Untersuchungen zur Chemotherapie der Psoriasis
Arch. Klin. Exp. Derm. 237 (1970) 240-245
- 142 SCHIRAZI, M., J. SCHWARZ, and G. W. OERTEL:
Steroid Conjugates in Plasma XXVII. Binding of DHEA-
Sulfatide and DHEA-Sulfate to Human Plasma Proteins
as Studied by Electrophoresis
Steroids Lipids Res. 4 (1973) 98-104
- 143 SCHÖNFELD, W., und W. SCHNEIDER:
Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, S. 42-49
Stuttgart, G. Thieme Verlag, 1969, 10. Auflage
- 144 SÖNNICHSEN, N., U. F. HAUSTEIN, K. KLUGE und H. MEFFERT:
Gegenwärtige Kenntnisse der Pathogenese der Psoriasis
vulgaris als Grundlage einer wissenschaftlich be-
gründeten Therapie
I. Teil: Zur Pathogenese der Psoriasis vulgaris
Deutsch. Gesundh. 25/2 (1970) 1245-1248
- 145 SÖNNICHSEN, N., U. F. HAUSTEIN, K. KLUGE und H. MEFFERT:
II. Teil: Therapeutische Möglichkeiten und pathogene-
tische Grundlagen der Antipsoriatika
Deutsch. Gesundh. 25/2 (1970) 1293-1300
- 146 SONKA, J., und I. GREGOROVA:
Dehydroepiandrosteron - ein neuer Zutritt zur
Pathogenese der Obesität
Endokrinologie 43 (1962) 206-214
- 147 SONKA, J., I. GREGOROVA, M. JIRANEK, F. KÖLBEL und Z. MATYS:
Defekt des Dehydroepiandrosteron - Ein neues Syndrom?
Endokrinologie 47 (1965) 152-161
- 148 STEIGLEDER, G. K.:
Dermatologie und Venerologie, S. 66-80
Stuttgart, G. Thieme Verlag, 1972

- 149 TREIBER, L., und G.W.OERTEL:
Steroide und Haut. I. Mitteilung: Zur Bestimmung
verschiedener C₁₉- und C₁₈-Steroide in Hauteluaten
Z. Klin. Chem. 6² (1968) 387-369
- 150 TSUTSUI, E.A., P.A.MARKS, and P.REICH:
Effect of Dehydroepiandrosteron on Glucose-6-Phosphate
Dehydrogenase Activity and Reduced Triphosphopyridine
Nucleotide Formation in Adrenal Tissue
J. Biol. Chem. 237 (1962) 3009-3013
- 151 VONKENNEL, J., und M.ZINGSHEIM:
Psoriasis vulgaris
in J.JADASSOHN: Handbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten, Band III/1 (Ergänzungswerk), S.836-877
Berlin, Göttingen, Heidelberg; Springer Verlag, 1963
- 152 VOORHEES, J.J., and E.A.DUELL:
Psoriasis as a Possible Defect of the Adenyl Cyclase-
Cyclic AMP Cascade. A Defective Chalone Mechanism?
Arch. Dermatol. 104 (1971) 352-358
- 153 VOORHEES, J.J., E.A.DUELL, L.J.BASS, J.A.POWELL and
E.R.HARRELL:
The Cyclic AMP System in Normal and Psoriatic Epidermis
J. Invest. Dermatol. 59 (1972) 114-120
- 154 VOORHEES, J.J., E.A.DUELL, L.J.BASS, J.A.POWELL and
E.R.HARRELL:
Decreased Cyclic AMP in the Epidermis of Lesions of Psoriasis
Arch. Dermatol. 105 (1972) 695-701
- 155 VOORHEES, J.J., E.A.DUELL, M.STAWISKI, and E.R.HARRELL:
Molecular and Clinical Pharmacology and Therapeutics
of Psoriasis
Clin. Pharmacol. Ther. 16 (1974) 919-921
- 156 VOORHEES, J.J., M.STAWISKI, E.A.DUELL, M.K.HADDOX, and
N.D.GOLDBERG:
Increased Cyclic GMP and Decreased Cyclic AMP Levels in
the Hyperplastic, Abnormally Differentiated Epidermis
of Psoriasis
Life Sci. Vol. 13 (1973) 639-653
- 157 WEBER, G.:
Über das Vorkommen der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
im Blutserum von Psoriasis vulgaris-Kranken
Arch. Klin. Exp. Derm. 215 (1963) 603-612
- 158 WEBER, G.:
Enzymatische Mechanismen bei Psoriasis vulgaris
Arch. Klin. Exp. Derm. 227 (1966) 185-191
- 159 WEBER, G.:
Psoriasis vulgaris
in: H.G.BODE und G.W.KORTING: Haut- und Geschlechts-
krankheiten, S.79-86
Stuttgart, G.Fischer Verlag, 1970, 10.Auflage

- 160 WEBER, G., und U. GANZER:
Über das Verhalten der 6-Phosphogluconsäure-Dehydrogenase
im Blutserum von Hautgesunden und von Psoriasis vulgaris-
Kranken
Arch. Klin. Exp. Derm. 226 (1968) 222-228
- 161 WEBER, G., and G. W. KORTING:
Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in Human Skin
J. Invest. Dermatol. 42 (1964) 167-169
- 162 WIEDEMANN, H. R.:
Pathologie der Vererbung und Konstitutionspathologie
in E. FEER und G. JOPPICH: Lehrbuch der Kinderheilkunde
S. 137-185
Stuttgart, G. Fischer Verlag, 1971, 22. Auflage

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit vom März 1974 bis Februar 1976 in der Abteilung für experimentelle Endokrinologie der Frauenklinik (Direktor: Prof.Dr.V.Friedberg) der Johannes Gutenberg-Universität auf Anregung und unter Anleitung von Prof.Dr.G.W.Oertel, der leider im November 1975 nach schwerer Krankheit verstorben ist. Ihm bin ich für die Überlassung des Themas und die Förderung der Arbeit dankbar.

Herrn Dr.P.Benes aus der Abteilung für experimentelle Endokrinologie danke ich für die Ratschläge bei der Durchführung der Experimente und bei der Abfassung der Arbeit.

Frau Dr.W.Ehrenberg-Kieckebusch aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Direktor: Prof. Dr.Dr.S.Koller) der Johannes Gutenberg-Universität beriet mich bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Prof.Dr.H.Holzmann und Herrn Prof.Dr.B.Morsches aus der Hautklinik und Poliklinik (Direktor: Prof.Dr. G.W. Korting) der Johannes Gutenberg-Universität bin ich für die Hilfe bei der Beschaffung der Psoriatiker-Blutproben dankbar.

Herrn Prof.Dr.P.-G.Knapstein danke ich für die schnelle Übernahme des Referats nach dem Tode von Prof.Oertel und Herrn Prof.Dr.V.Friedberg für die Übernahme des Korreferats.

LEBENS LAUF

- 26.5.1950 Geboren als ältester Sohn des Landwirts Mewes Kühl und seiner Frau Elke, geb. Hamkens in Hülkenbüll, Kirchspiel Garding.
- April 1957 Ersteinschulung in die Volksschule Garding.
- April 1961 Aufnahme in die Sexta des Staatlichen Nordsee-Gymnasiums in Bad St.Peter-Ording.
- 19.5.1969 Abitur am Staatlichen Nordsee-Gymnasium.
- Oktober 1969 Beginn des Medizinstudiums an der Christian Albrechts-Universität Kiel.
- 10.10.1970 Naturwissenschaftliche Vorprüfung.
- 10.4.1972 Ärztliche Vorprüfung.
- Oktober 1972 Fortsetzung des Studiums an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
- 24.6.1975 Ärztliche Prüfung.
- 1.12.1975 Beginn der Medizinalassistentenzeit in der Kinderklinik der Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden.
- 1.4.1976 Fortsetzung der Medizinalassistentenzeit in der II.Medizinischen Klinik der Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden.

